



**Facultad de Ciencias**

**Departamento de Química Orgánica**

# **Reconocimiento Molecular con Nanoanillos y Nanotubos Autoensamblados**

Memoria presentada por

**RAQUEL CHAMORRO MENDILUCE**

Para optar al grado de

**DOCTOR EN QUÍMICA ORGÁNICA**

Madrid, 2019

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en el grupo de *Materiales y Sistemas Moleculares Nanoestructurados* del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. David González Rodríguez.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Se han usado los acrónimos y las abreviaturas comunes en química orgánica siguiendo la recomendación publicada por la *American Chemical Society* en su “*Guideline for Authors*” (*J. Org. Chem.* **2015**).<sup>1</sup> A continuación se detallan algunas de las abreviaturas usadas.

1D/2D/3D	una-/dos-/tres-dimensiones
A	Aceptor (de enlaces de hidrógeno/Energía)
A	adenina/adenosina <sup>2</sup> – 2-aminoadenina/2-aminoadenosina <sup>3</sup>
AcOEt	acetato de etilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
ADNss	ácido desoxirribonucleico monocatenario
AFM	Microscopía de Fuerza Atómica
ARN	ácido ribonucleico
C	citosa/citidina <sup>2</sup>
C	concentración
CB	bloque central
CD	Dicroísmo circular
CNT	Nanotubo de carbono
D	Donante (de enlace de hidrógeno/Energía)
DAP	diacildiaminopiridina
DFT	Teoría Funcional de Densidad
DMAP	
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DOSY	Espectroscopía ordenada por difusión.
EM	Molaridad Efectiva
eq.	equivalente
ESI	Ionización por Electrospray.
EXSY	Espectroscopía de intercambio
FAB	Bombardamiento Atómico Rápido
FRET	Transferencia de Energía de Resonancia Förster
G	guanina/guanosina <sup>2</sup>
h	horas

---

<sup>1</sup> [http://pubs.acs.org/paragonplus/submission/joceah/joceah\\_authguide.pdf](http://pubs.acs.org/paragonplus/submission/joceah/joceah_authguide.pdf)

<sup>2</sup> Las abreviaturas G, C, A, U and T se usarán para ambas bases nucleicas y sus derivadas de las bases de AND y ARN.

<sup>3</sup> La 2-aminoadenina se abreviará también como A.

HOPG	Grafito Pirolítico Altamente Orientado.
HRMS	Espectroscopía de Masa de Alta Resolución
iC	<i>isocitosina/isocitidina</i> <sup>2</sup>
iG	<i>isoguanina/isoguanosina</i> <sup>2</sup>
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
K	constante de asociación
LDA	diisopropilamida de litio
M	molar (mol/L)
MALDI	Ionización/ Desorción con Láser asistida por Matriz.
MS	Espectroscopía de Masas
MWCNT	Nanotubo de carbono de pared múltiple
NB	nucleobase
NBS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NIR	Infrarrojo cercano
NIS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
NOESY	Espectroscopía de Efecto Overhouser Nuclear
OPE	oligo(fenilen-etileno)
P	porfirina
Pc	ftalocianina
ppm	partes por millón
Q-TOF	cuadrupolo de tiempo de vuelo
rt	temperatura ambiente
SEM	Microscopía
SIdI	Servicio Interdepartamental de Investigación
SWCNT	Nanotubo de carbono de pared simple
T	timina/timidina <sup>2</sup>
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEM	Microscopía de Transmisión Electrónica
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
TMSA	trimetilsililacetileno
U	uracilo/uridina <sup>2</sup>
UPy	ureido pirimidina
$\Delta G$	Energía libre de Gibbs
$\Delta H$	cambio de entalpía
$\Delta S$	cambio de entropía



<b>ÍNDICE</b>	<b>pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
1.- Química y Autoensamblaje Supramolecular	15
1.1.- El Enlace de Hidrógeno	16
1.2.- Cooperatividad	17
2.- Polímeros Supramoleculares	20
2.1.- Mecanismos de Polimerización Supramolecular	22
3.- Proceso de Macro ciclación No Covalente: Efecto quelato	24
3.1.- Autoensamblaje de Macrociclos Tetraméricos	25
4.- Estructuras Autoensambladas Nanotubulares	28
4.1.- Nanotubos Autoensamblados a partir de Macrociclos No-Covalentes	29
4.2.- Nantobuso Autoensamblados no-covalentes en agua	34
<b>ANTECEDENTES Y OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
1.- Materiales y Sistemas Moleculares Nanoestructuradas (Grupo MSMn)	43
2.- Estructura del Monómero	47
3.- Ciclotetramerización: Equilibrio Monómero-Tetrámero	49
4.- Equilibrio Tetrámero-Nanotubo	53
5.- Caracterización de los Nanotubos a través de Técnicas Microscópicas	57
<b>OBJETIVOS Y PLANIFICACIÓN</b>	<b>59</b>
1.- Capítulo 1	60
2.- Capítulo 2	61
3.- Capítulo 3	63
<b>CAPÍTULO 1: Nanotubos Autoensamblados Liposolubles con Poro Hidrofílico</b>	<b>67</b>
1.1.- Síntesis de los Distintos Componentes Monoméricos	69
1.1.1.- Diseño Estructural y Sintético de los Monómeros	69
1.1.2.- Procesos Sintéticos	72
1.2.- Estudio del Proceso de Autoensamblaje Supramolecular	92
1.2.1.- Estudio del Equilibrio Monómero-Tetrámero	93
1.2.2.- Estudio del Equilibrio Tetrámero-Nanotubo	107
1.2.3.- Estudios de Microscopía	113
1.3.- Estudios de Inclusión de Colorantes	116

	<b>.pág.</b>
<b>1.4.- Conclusiones</b>	<b>131</b>
<b>1.5.- Sección Experimental</b>	<b>134</b>
1.5.1.- Métodos y Técnicas Experimentales	134
1.5.2.- Síntesis y Caracterización	135
<b>CAPÍTULO 2: Nanotubos Autoensamblados Hidrosolubles con Poro Lipofílico</b>	<b>159</b>
<b>2.1.- Síntesis de los Distintos Componentes Monoméricos</b>	<b>161</b>
2.1.1.- Diseño Estructural y Sintético de los Monómeros	161
2.1.2.- Procesos Sintéticos	162
<b>2.2.- Estudio del Proceso de Autoensamblaje Supramolecular</b>	<b>179</b>
2.2.1.- Estudios Espectroscópicos	180
2.2.2.- Estudios de Microscópicos de AFM y TEM	189
2.2.3.- Estudio de Inclusión de Colorantes	195
<b>2.3.- Conclusiones</b>	<b>198</b>
<b>2.4.- Sección Experimental</b>	<b>201</b>
2.4.1.- Síntesis y Caracterización	201
<b>CAPÍTULO 3: Encapsulación reversible de Nanotubos de Carbono mediante Interacciones Sinérgicas con Nanoanillos Autoensamblados</b>	<b>233</b>
<b>3.1.- Introducción</b>	<b>235</b>
3.1.1.- Nanotubos de Carbono de Pared Simple (SWCNTs)	235
<b>3.2.- Diseño Estructural y Sintético de los Monómeros</b>	<b>245</b>
<b>3.3.- Síntesis de los Distintos Componentes Monoméricos</b>	<b>246</b>
<b>3.4.- Resultados</b>	<b>253</b>
3.4.1.- Estudio del Proceso de Tetramerización de GC15	253
3.4.2.- Preparación de las Muestras GC15-(6.5)SWCNTs	255
3.4.3.- Estudio del Compuesto (6.5)SWCNTs-GC15/CC1	256
<b>3.5.- Conclusiones</b>	<b>271</b>
<b>3.6.- Parte Experimental</b>	<b>272</b>
3.6.1.- Síntesis y caracterización	272
<b>RESUMEN Y CONCLUSIONES</b>	<b>283</b>

# **INTRODUCCIÓN**

## 1.- Química y Autoensamblaje Supramolecular

La **Química Supramolecular** es la química de los enlaces intermoleculares, y cubre el estudio de las estructuras y funciones de las entidades formadas por asociación de dos o más especies químicas.<sup>4</sup> También definida como “la química más allá de las moléculas”, se encarga de estudiar las **interacciones no covalentes** entre moléculas. En estas interacciones, aunque no haya una compartición de electrones como ocurre en el enlace covalente, sí que existen una serie de interacciones electrostáticas entre moléculas o entre distintos grupos funcionales dentro de ellas. En general, los agregados supramoleculares se forman a través de un proceso de autoensamblaje molecular, es decir, de un **reconocimiento dirigido y reversible** de unidades controlado por interacciones no covalentes.<sup>5</sup> Al tratarse de interacciones de naturaleza dinámica, gran parte de la química supramolecular estará centrada en equilibrios químicos en solución y el control de variables como la temperatura, la concentración o el disolvente será determinante en el desplazamiento de dichos equilibrios. Las propiedades estructurales y funcionales de los sistemas supramoleculares, así como sus propiedades macroscópicas, dependen en gran medida de la naturaleza de las interacciones no covalentes entre las distintas unidades y no solo de las propiedades de los componentes individuales.<sup>6</sup> Las interacciones electrostáticas, coordinación con metales, fuerzas hidrofóbicas, interacciones de Van der Waals, apilamiento  $\pi$ - $\pi$  o enlaces de hidrógeno son algunas de las interacciones no covalentes más interesantes.

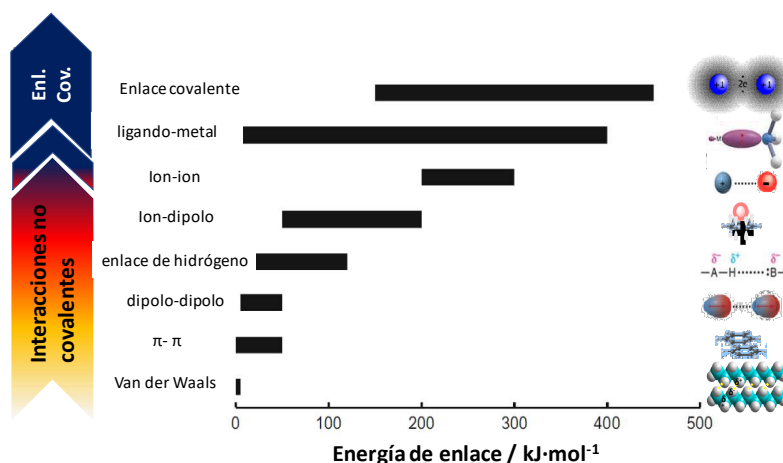


Figura 1.- Fortaleza de los distintos tipos de interacción intra- e intermoleculares.

<sup>4</sup> J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **2002**, 99, 4763.

<sup>5</sup> J. W. Steed; J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc, **2000**.

<sup>6</sup> A. L. Nussbaumer; D. Studer; V. L. Malinovskii; R. Häner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5490.

Aunque individualmente las interacciones no covalentes son débiles, su suma total y direccionalidad pueden conferir a los materiales supramoleculares propiedades mecánicas propias de macromoléculas y materiales covalentemente entrelazados.<sup>7</sup> Entre todas las interacciones no covalentes empleadas para la construcción de complejos y nanoestructuras autoensambladas tienen especial importancia los enlaces de hidrógeno, por su papel fundamental en sistemas naturales y sintéticos.

### 1.1.- El Enlace de Hidrógeno

El enlace de hidrógeno es definido por la IUPAC como *“una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o fragmento molecular X-H, donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos de la misma u otra molécula con pares de electrones no compartidos, en el cual hay evidencia de la formación del enlace”*.<sup>8</sup> En el enlace de hidrógeno, el átomo electronegativo enlazado no covalentemente al hidrógeno es nombrado aceptor (A), mientras que el que está unido covalentemente al hidrógeno será el donador (D). La fuerza del enlace de hidrógeno dependerá de la temperatura, la presión (en caso de que hablemos de estado gaseoso), el ángulo de enlace (según la naturaleza del grupo donador de hidrógeno y que posee un valor máximo para un enlace lineal),<sup>9</sup> el entorno (caracterizado normalmente por la constante dieléctrica, que a su vez estará relacionada con la polaridad del medio y su competitividad por los enlaces de hidrógeno), la naturaleza de los grupos funcionales implicados y el número total de enlaces de hidrógeno involucrados (siendo una fuerza aditiva) y su disposición espacial.<sup>10,11</sup>

Una parte importante de la inspiración en la química supramolecular viene de la naturaleza. Concretamente el enlace de hidrogeno juega un papel primordial en el tipo de interacciones que pueden encontrarse en la doble hélice de ADN o en el ARN. El ADN es un polímero formado por unidades repetitivas, los nucleótidos.

---

<sup>7</sup> R. P. Sijbesma; F. H. Beijer; L. Brunsveld; B. J. Folmer; J. H. Hirschberg; R. F. Lange; J. K. Lowe; E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601.

<sup>8</sup> E. Arunan; G. R. Desiraju; R. A. Klein; J. Sadlej; S. Scheiner; I. Alkorta; D. C. Clary; R. H. Crabtree; J. J. Dannenberg; P. Hobza; H. G. Kjaergaard; A. C. Legon; B. Mennucci; D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1637.

<sup>9</sup> G. C. Pimental, A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, **1960**.

<sup>10</sup> a) R. P. Sijbesma; E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2003**, 5; b) L. Brunsveld; B. J. B. Folmer; E. W. Meijer; R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4071; c) J. L. Sessler; C. M. Lawrence; J. Jayawickramarajah, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 314; d) S. Sivakova; S. J. Rowan, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 9; e) S. K. Yang; S. C. Zimmerman, *Isr. J. Chem.* **2013**, 53, 511.

<sup>11</sup> T. Marangoni; D. Bonifazi, *Organic Synthesis and Molecular Engineering*, (Ed.:M. B. Nielsen), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2014**, pp. 128–178.

Éstos a su vez están constituidos por una estructura de soporte (azúcar y fosfato) y una base nucleica que interaccionará a través de enlaces de hidrógeno con su base complementaria de la otra cadena de ADN en la hélice. Las bases nucleicas son compuestos heterocíclicos y aromáticos con dos o más átomos de nitrógeno, y se clasifican en dos grupos: púricas o derivadas de la purina, adenina (A) y guanina (G); y bases pirimidínicas o derivadas de la pirimidina, citosina (C), timina (T) y uracilo (U). Tal y como describieron **Watson y Crick en su modelo de ADN**, la complementariedad entre bases siempre se produce entre una base púrica y una pirimidínica, de forma que entre sus grupos donadores y aceptores se formarán 3 enlaces de hidrógeno en el caso del **par G-C** (DDA-AAD) y dos enlaces de hidrógeno para el **par A-U** (o A-T; DA-AD) (Figura 2).

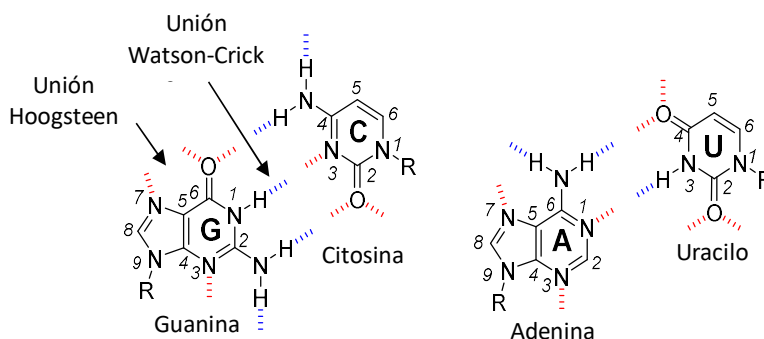


Figura 2.-Interacciones entre pares de Watson-Crick **G-C** y **A-U**. Grupos dadores de hidrógeno (azul) y aceptores (rojo).

Aunque estas interacciones son las más comunes, la tautomerización<sup>12</sup> de las bases o su ionización pueden dar lugar a la formación de enlaces de hidrógeno entre otros grupos dadores o aceptores no tan habituales en la naturaleza. De hecho, se pueden producir 28 tipos distintos de pares de bases por interacción a través de dos enlaces de hidrógeno.<sup>13</sup>

## 1.2.- Cooperatividad

La cooperatividad es un concepto fundamental para comprender el reconocimiento molecular y el autoensamblaje supramolecular. La cooperatividad surge de la interacción entre dos o más interacciones, de modo que el comportamiento del conjunto es diferente al que se esperaría del comportamiento de las partes que lo conforman por separado. La cooperatividad

<sup>12</sup> Y. P. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3511.

<sup>13</sup> W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structures*, Springer, New York, **1984**.

podría explicar por qué el enlace de un ligando influye en la afinidad del receptor para posteriores interacciones con otros ligandos.<sup>14</sup>

Del emparejamiento de las interacciones podrían obtenerse efectos positivos o negativos, dependiendo de si la primera interacción favorece o desfavorece las siguientes. Por eso se habla de: 1.-**cooperatividad positiva o sinergia**, cuando los enlaces posteriores son más fuertes que el anterior, llevando al crecimiento de la estructura objetivo; 2.- **Cooperatividad negativa o inhibición**, cuando el primer evento enlazante es más fuerte que el siguiente; y 3.- **efectos no cooperativos o aditivos**, cuando todas las constantes de enlace de los lugares de reconocimiento son iguales.<sup>15</sup>

Para cuantificar la cooperatividad en este punto, se requiere la consideración de distintos factores como son la concentración efectiva de los grupos que interaccionan con un receptor multivalente,<sup>16</sup> o la acumulación de las energías libres.<sup>17</sup> La **cooperatividad positiva** interviene provocando el progreso del ensamblaje supramolecular a través de estructuras intermedias, favoreciendo la formación de las subsiguientes interacciones, después de haberse establecido la anterior. La energía libre de Gibbs es más negativa que la resultante de la suma de las fuerzas individuales, de modo que la cooperatividad de interacciones no covalentes está caracterizada por un control termodinámico. La cooperatividad positiva implica una baja concentración de especies intermedias, es decir, a medida que el sistema se aproxima al límite de fuerte cooperatividad positiva, **sólo los estados extremos están significativamente poblados** (líneas azul y negra en la *Figura 3*). Tales sistemas podrán exhibir comportamientos **“todo o nada”** tanto a nivel molecular (las moléculas individuales estarán completamente unidas o desunidas, habiendo muy poca cantidad de estados intermedios); como a nivel macroscópico, donde el comportamiento del conjunto está caracterizado por un intercambio entre las especies libres y enlazadas bajo pequeños cambios en las condiciones.

---

<sup>14</sup> J. C. Badjic; A. Nelson; S. J. Cantrill; W. B. Turnbull; J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 723.

<sup>15</sup> K. A. Connors, *Binding Constants*, Wiley, New York, **1987**.

<sup>16</sup> G. Ercolani, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16097.

<sup>17</sup> P. I. Kitov; D. R. Bundle, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16271.

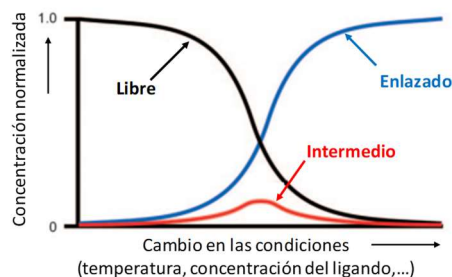


Figura 3.- Evolución en la concentración de las especies en procesos guiados por una cooperatividad positiva en función del cambio en las condiciones.

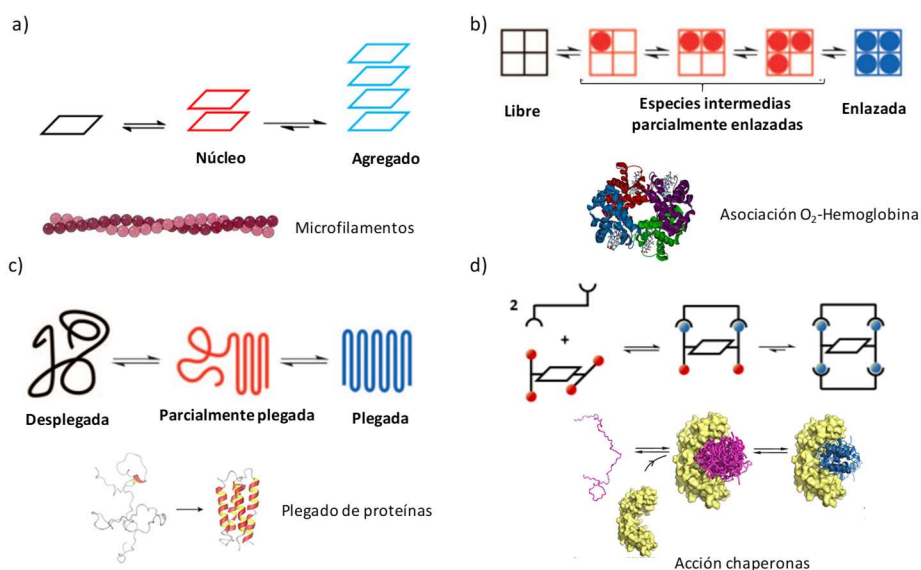


Figura 4.- Representación de procesos moleculares con cooperatividad positiva a) agregación cooperativa; b) cooperatividad alostérica; c) cooperatividad quelato; d) cooperatividad interanular.

En la Figura 4 se muestra un esquema de los distintos tipos de cooperatividad positiva:

**Agregación cooperativa.-** Es un proceso común en la naturaleza usado, por ejemplo, en la generación de fibras estables de actina a partir del enlace univalente proteína-ligando (Figura 4a). También es el tipo de cooperatividad que existe en muchos procesos de cristalización. Este tipo de procesos de polimerización supramolecular será desarrollado en la próxima Sección.

**Cooperatividad alostérica o alosterismo.-** Es, de las formas de cooperatividad descritas hasta el momento, la que mejor se comprende. Un ejemplo clásico que ilustra esta forma de cooperatividad intermolecular es el de la oxigenación de la



hemoglobina. La hemoglobina tiene capacidad para unirse a cuatro moléculas de oxígeno con afinidad creciente, hasta que todos los sitios de unión de la proteína están ocupados a través de una cooperatividad positiva (*Figura 4b*).

*Cooperatividad quelato o efecto quelato.*- Es otro proceso cooperativo donde una interacción intramolecular es preferida frente a la correspondiente intermolecular, estando presente en la naturaleza, por ejemplo, en el plegado de las proteínas (*Figura 4c*). Este tipo de cooperatividad, es responsable de otro concepto importante e intrincado en la química supramolecular de sistemas biológicos y sintéticos: la **multivalencia**. La multivalencia se refiere a la unión simultánea de múltiples ligandos a múltiples receptores de la misma o de otras moléculas, separados por un espaciador. Un único sitio de enlace podría no proporcionar suficiente estabilidad y ser fácilmente liberado por agentes externos, pero muchos de ellos en conjunto forman una conexión fuerte y resistente incluso en entornos desnaturalizantes. La multivalencia combina ventajas como la reversibilidad y una elevada fortaleza de enlace.<sup>18</sup>

*Cooperatividad interanular.*- Es un proceso intermolecular en el que la interacción del primer ligando multivalente produce un cambio en la forma y la conformación del anfitrión, llevando al sistema a una conformación “congelada” que facilita la segunda asociación del huésped para dar un ensamblaje final rígido. Un buen ejemplo para visualizar este tipo de cooperatividad lo da el modo de acción de las chaperonas a la hora de ayudar en el plegamiento de otras proteínas (*Figura 4d*).

## 2.- Polímeros Supramoleculares

Los polímeros supramoleculares se definen como “*polímeros formados por unidades monoméricas que se unen reversiblemente a través de interacciones no covalentes con alta direccionalidad.*”<sup>19</sup>

Existen varios criterios para clasificar los polímeros según su composición química, su forma, etc., siendo una de ellas la naturaleza de las interacciones que unen las unidades monoméricas.

Los polímeros supramoleculares formados por enlaces de hidrógeno son particularmente interesantes.<sup>20</sup> Estas interacciones no-covalentes son mucho más débiles y dinámicas que las interacciones metal-ligando, y ligeramente más

---

<sup>18</sup> L. K. S. von Krabek; C. A. Schalley; P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 2622.

<sup>19</sup> a) T. F. A. De Greef; M. M. J. Smulders; M. Wolffs; A. P. H. J. Schenning; R. P. Sijbesma; E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5687; b) T. F. A. de Greef; E. W. Meijer, *Nature* **2008**, 453, 171.

<sup>20</sup> P. K. Baruah; S. Khan, *RSC Adv.* **2013**, 3, 21202.

fuerzas que las interacciones  $\pi$ - $\pi$ . Sin embargo, sus propiedades más interesantes son la **direccionalidad** y la **modulabilidad**. En 1990 el grupo de investigación de Jean-Marie Lehn publicó el primer ejemplo de un polímero formado a través de interacciones de enlace de hidrógeno.<sup>21</sup> El esqueleto del monómero estaba configurado por ácido *D*, *L* y meso (*M*)-tartárico (Figura 5), en el que se sustituyeron algunas de sus unidades por unidades de uracilo o de 2,6-diacilaminopiridinas. Estos dos motivos son capaces de formar largas cadenas poliméricas vía enlaces de hidrógeno, debido a su naturaleza complementaria DAD-ADA.

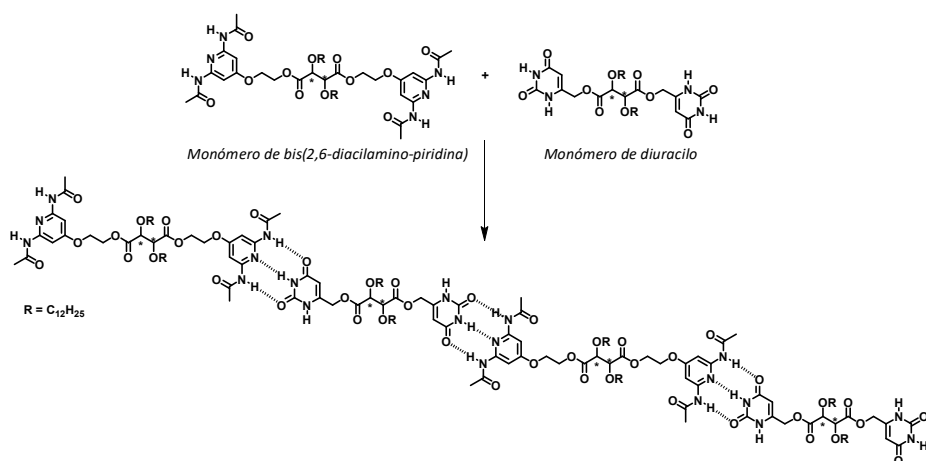


Figura 5.- Formación de una especie polimérica cuando se mezclan el monómero de diuracilo y el de bis(2,6-diacilamino-piridina).

Estudios realizados por microscopía de luz polarizada para distintas combinaciones de mezclas de monómeros 1:1 (*D*+*L*, *L*+*L* y *M*+*M*) y a temperaturas inferiores y superiores (hasta 200 °C) a la temperatura ambiente, mostraron un comportamiento de mesofase termotrópica. Este comportamiento sugiere la formación de un nuevo material, ordenado aparentemente en agregados columnares. Para el estudio de la estructura, se midieron por difracción de rayos X distintas mezclas de monómeros. Los resultados confirmaron que la interacción entre las unidades de uracilo y de diaminopiridina llevan a la formación de agregados columnares.

<sup>21</sup> a) C. Fouquey; J. M. Lehn; A. M. Levelut, *Adv. Mater.* **1990**, 2, 254; b) M. Ike; T. Nobori; M. Schmutz; J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 662.

## 2.1.- Mecanismos de Polimerización Supramolecular

Los polímeros supramoleculares se forman cuando el **equilibrio** entre las especies monomérica y polimérica favorece la formación de esta última. Este proceso se ve afectado por estímulos externos tales como la temperatura, la concentración o la polaridad del disolvente, entre otros. El proceso de polimerización puede considerarse como la suma de múltiples equilibrios químicos derivados de la unión de cada unidad monomérica al agregado polimérico. En base a esto podemos hablar de dos tipos distintos de mecanismos de polimerización: isodésmico y cooperativo.

### 2.1.1.- Polimerización Isodésmica

El modelo isodésmico se refiere a aquellos procesos en los que la adición de cada monómero para dar un polímero de  $n$ -monómeros, se produce con la **misma constante de asociación ( $K$ )**, es decir, la energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) es la misma en todos los pasos de adición. Esto se debe a que las posiciones enlazantes de los monómeros que forman el polímero muestran la misma reactividad independientemente de la longitud del polímero.

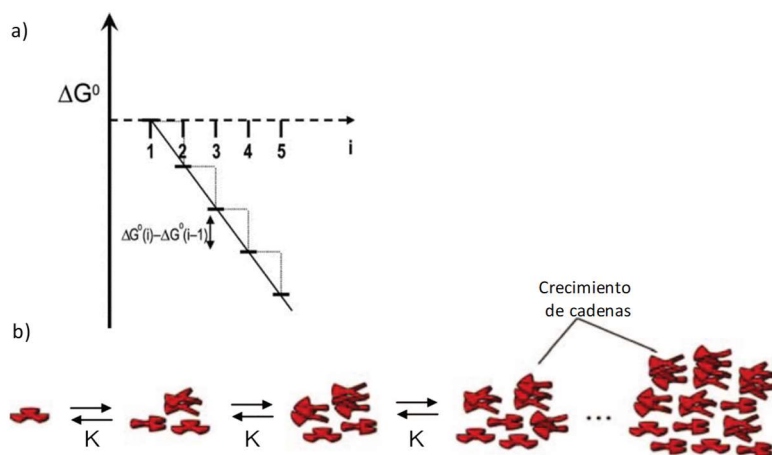


Figura 6.- a) Diagrama de energía y b) mecanismo de una polimerización supramolecular isodésmica.

Una forma inequívoca de determinar el mecanismo que rige el proceso de polimerización supramolecular, consiste en la representación de la variación de una propiedad molecular intrínseca (absorbancia, desplazamiento químico, señal dicroica,...) en función de la temperatura o la concentración. La curva obtenida para un proceso isodésmico será **sigmoideal** (Figura 7b) y podrá ajustarse según

distintos modelos matemáticos para poder obtener a su vez los parámetros termodinámicos que gobiernan el proceso.<sup>[Error! Marcador no definido.a]</sup>

### 2.1.2.- Polimerización Cooperativa

El modelo cooperativo diferencia dos tipos de etapas dentro del proceso de polimerización. Inicialmente la polimerización está termodinámicamente desfavorecida ( $\Delta G > 0$ ) hasta que se forma un núcleo a través de un proceso de **nucleación** homogéneo regido por una constante  $K_n$ . Tras la formación del núcleo comienza la **elongación** del polímero por adición sucesiva de los monómeros al núcleo, con una constante ( $K_e$ ) mucho mayor que la de nucleación. Por tanto, será el proceso de nucleación la etapa limitante de este tipo de polimerización. La relación entre estas dos constantes de equilibrio proporciona el **grado de cooperatividad** del proceso ( $\alpha = K_e / K_n$ ).

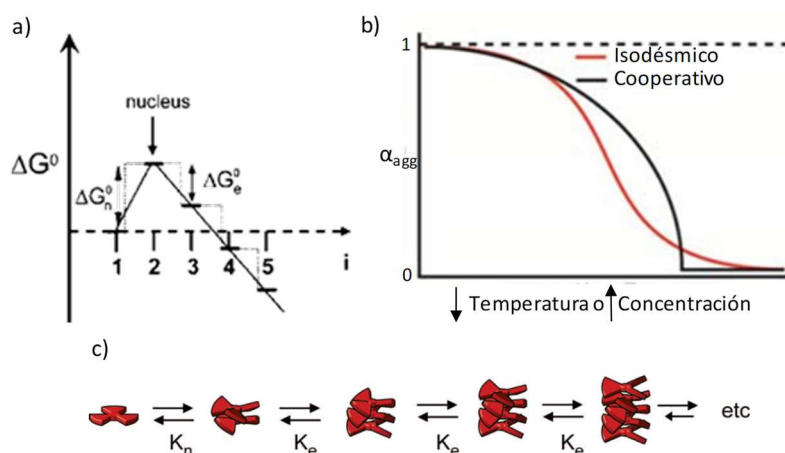


Figura 7.- a) Diagrama de energía para un proceso de polimerización cooperativa; b) Representación gráfica del grado de agregación en función de la concentración o temperatura a diferentes grados de cooperatividad; c) Mecanismo de una polimerización supramolecular cooperativa.

En la Figura 7b, puede verse la diferencia entre las curvas de un proceso isodésimico (sigmoideal) y cooperativo (**hiperbólica seguida de una recta de pendiente cero**). Además, según el mecanismo seguido por la polimerización pueden verse afectadas las propiedades finales del polímero supramolecular. Así, los mecanismos isodésimicos suelen dar polímeros más cortos y con una mayor distribución de tamaños, mientras que los cooperativos llevan a la formación de polímeros con un menor grado de polidispersidad.

### 3.- Procesos de Macro ciclación No Covalente: Efecto quelato

Además de las interacciones intermoleculares, las moléculas ditópicas que son suficientemente flexibles, podrán interactuar de forma intramolecular mediante procesos de ciclación que competirán con el de polimerización, siguiendo un mecanismo denominado **polimerización cadena-anillo**.<sup>22</sup> En estos casos, cada uno de los monómeros que se adicionen a la cadena polimérica se encontrará con un equilibrio entre la especie lineal abierta y su análogo cerrado.

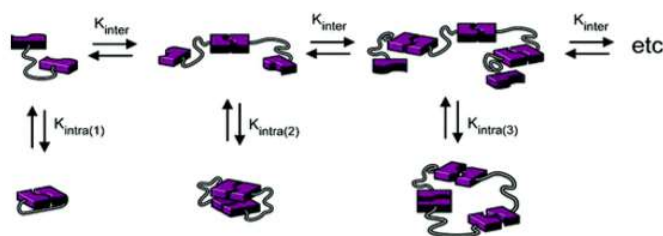


Figura 8.- Esquema del mecanismo de polimerización supramolecular cadena-anillo.

Al igual que ocurre con otros mecanismos de polimerización, el valor relativo de las constantes de asociación determinará la especie más estable y su abundancia en solución. Para cuantificar la cooperatividad quelato y estimar cómo de favorable es la interacción de enlace intramolecular que lleva a la formación del sistema cíclico ( $K_{intra}$ ) y el intermolecular que lleva a un sistema lineal ( $K_{inter}$ ) se utiliza la **molaridad efectiva** ( $EM = K_{intra}/K_{inter}$ ).<sup>23</sup> La formación de la especie cíclica dependerá de distintos factores, como son la flexibilidad y longitud de la molécula, su geometría o la disposición espacial de las posiciones enlazantes, además del impedimento estérico o la tensión generada con la formación de la especie cerrada frente a la abierta.

Si hablamos en términos termodinámicos, el cierre del anillo mediante una interacción intramolecular, estará favorecido frente a la interacción intermolecular porque así lo marca el **factor entrópico**. Este factor está asociado a la mayor pérdida de grados de libertad de traslación y rotación molecular que existe en la interacción intermolecular frente a la intramolecular. No obstante, la obtención de la especie cíclica lleva asociada cierta pérdida de entropía rotacional y torsional, si se compara con la especie lineal de la misma molecularidad. El **factor entálpico**, sin embargo, favorece la ciclación, ya que se crea una interacción

<sup>22</sup> a) T. F. E. Paffen; G. Ercolani; T. F. A. de Greef; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1501; b) T. Xiao; X. Feng; S. Ye; Y. Guan; S. L. Li; Q. Wang; Y. Ji; D. Zhu; X. Hu; C. Lin; Y. Pan; L. Wang, *Macromolecules* **2012**, *45*, 9585.

<sup>23</sup> a) A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183; b) L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 1; c) R. Cacciapaglia; S. Di Stefano; L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 113.

adicional con respecto a la especie lineal. También está directamente relacionado con la tensión asociada a la formación del ciclo, siendo necesaria una preorganización de la estructura monomérica para que su valor se vea atenuado.<sup>24</sup> En ausencia de tensión de anillo y de una pérdida considerable de grados de libertad, la formación del ciclo se verá termodinámicamente favorecida.

### 3.1.- Autoensamblaje de Macrociclos Tetaméricos

Un ejemplo clásico de formación de ciclos tetaméricos autoensamblados mediante enlaces de hidrógeno fue descrito por *Sleiman et al.* en 2003.<sup>25</sup> En este trabajo se describe un caso de control fotoquímico sobre la interacción supramolecular de un monómero poseedor de unidades fotosensibles. En él, se estudian los procesos de isomerización *cis-trans* generados por los compuestos **cis-azo** y **trans-azo**, poseedores de unidades de azobenceno fotoisomerizable (*Figura 9a*). Según sea la orientación relativa de los grupos carboxílicos del isómero *cis* o *trans*, perpendicular o paralela, se espera la formación de agregados cíclicos tetaméricos o lineales, respectivamente. Tanto los cálculos teóricos como los estudios cinéticos realizados de la conversión térmica *cis-trans*, parecen corroborar la presencia de ciclos tetaméricos discretos en CHCl<sub>3</sub>, formados por enlaces de hidrógeno entre los grupos de ácido carboxílico.

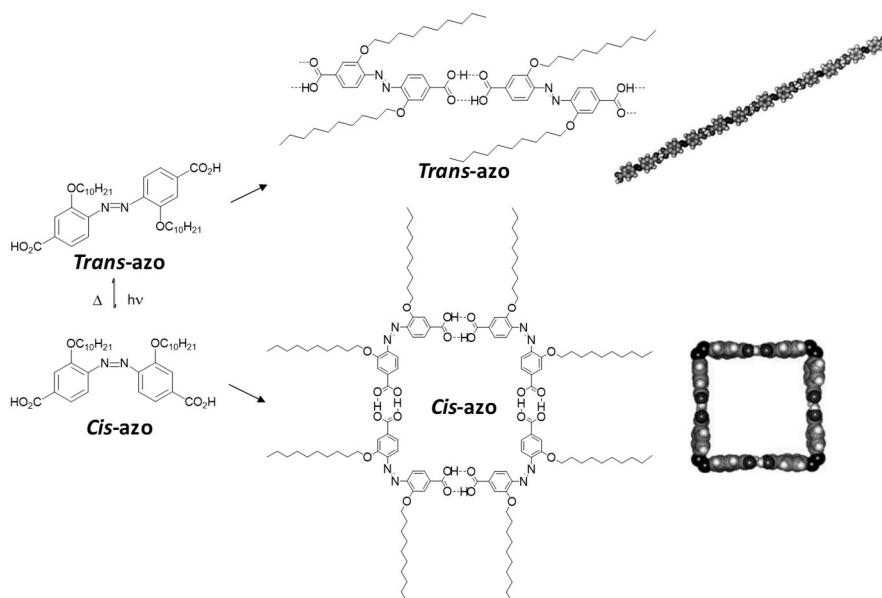


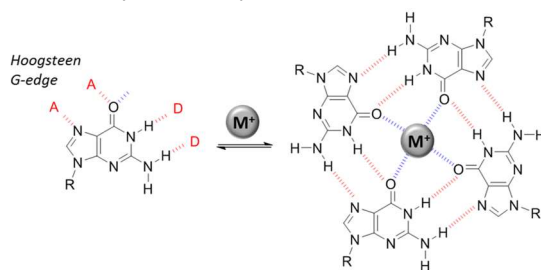
Figura 9.- Equilibrio entre **trans-azo** y **cis-azo** y sus respectivas formas de autoensamblaje.

<sup>24</sup> M. J. Mayoral; N. Bilbao; D. González-Rodríguez, *Chemistry Open* **2016**, 5, 10.

<sup>25</sup> F. Rakotondradany; M. A. Whitehead, A.-M. Lebuis; H. F. Sleiman, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4771.

Como se ha comentado anteriormente, las bases nucleicas son unos de los motivos más populares en el desarrollo de complejos unidos por enlaces de hidrógeno. Esto es debido al gran potencial que les confiere su versatilidad, siendo posible sintetizar diferentes estructuras, tales como macrociclos constituidos por 2 a 6 miembros, sistemas de transferencia de energía fotoinducidos, oligopéptidos unidos a través de bases nucleicas, polímeros supramoleculares y materiales “Soft”.<sup>26</sup>

Los motivos *G-quartet* constituyen uno de los ejemplos más destacados de la construcción de ensamblajes discretos por efecto plantilla.<sup>27</sup> Estas especies son macrociclos tetraméricos que se ensamblan a través de dobles enlaces de hidrógeno (*DD-AA*) por asociación de derivados de G a través de la parte Watson-Crick (*DD*) y Hoogsteen (*AA*). Esta estructura cíclica normalmente se encuentra en equilibrio con la forma lineal (*G-ribbons*). Sin embargo, en presencia de ciertos cationes, normalmente sales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , las especies cíclicas se estabilizan a través de la complejación con el catión, gracias a que los *G-quartets* presentan 4 grupos carbonilos orientados hacia el interior de la cavidad (*Figura 10*). Sin embargo, el aislamiento y caracterización de los *G-quartets* individuales, tanto en solución como en estado sólido, es extremadamente raro. Esto se debe a su tendencia a formar estructuras apiladas en las que el catión complejante se encuentra entre dos *G-quartets*, coordinándose con 8 grupos carbonilo. Tales arquitecturas apiladas multicíclicas de orden superior se llaman *G-quadruplexes*, y se forman a través de un proceso de autoensamblaje jerárquico, conducido por una combinación de fuerzas intermoleculares, como el apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , interacciones solvofóbicas y catión-dipolo.<sup>28</sup>



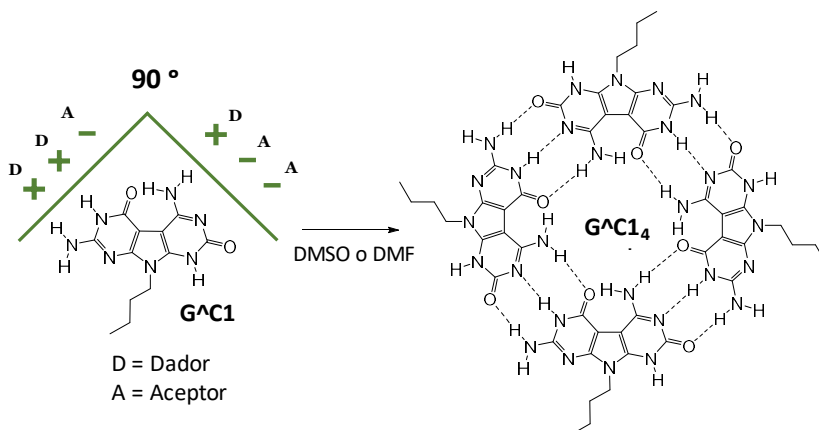
*Figura 10.- Autoensamblaje de los derivados G en G-quartets guiados por cationes alcalinos.*

<sup>26</sup> M. J. Mayoral; C. Montoro-García; D. González-Rodríguez, *Self-assembled Systems via Nucleobase Pairing*, Book chapter in *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, Elsevier Ltd., UK. **2017**, DOI:10.1016/B978-0-12-409547-2.12536-3.

<sup>27</sup> a) J. T. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 668; b) G. M. Peters; J. T. Davis, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 3188.

<sup>28</sup> J. E. Betancourt; M. Martín-Hidalgo; V. Gubala; J. M. Rivera, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3186; b) E. Fadaei; M. Martín-Arroyo; M. Tafazzoli; D. Gonzalez-Rodriguez, *Org. Lett.* **2017**, 19, 460.

Centrándonos en ejemplos de especies tetraméricas cíclicas formadas gracias a la interacción por enlaces de hidrógeno entre bases nucleicas, son muy representativas las **moléculas tipo-Janus**. En ellas, dos motivos derivados de bases nucleicas, generalmente pares G-C, se fusionan para dar lugar a heterobiciclos. La elección del **par G-C** viene marcada por su **mayor fortaleza y asimetría (ADD-DAA)** frente a las interacciones *DA-AD* entre A y U o la *DAD-ADA* entre la 2-aminoadenosina y U.<sup>29</sup> Grupos de investigación como los de Lehn, Mascal, Fenniri o Perrin, entre otros, han hecho importantes contribuciones sintéticas a estos tipos de moléculas *tipo-Janus* gracias a las cuales se han podido investigar distintos aspectos supramoleculares. Cabe destacar la primera síntesis de una roseta tetramérica autoensamblada a través de un patrón G-C (*Figura 11*) llevada a cabo por *Perrin et al.*<sup>30</sup> En ella, un heterociclo pirrólico central se orienta de manera que enfrenta la parte con grupos dadores y aceptores de enlace de hidrógeno tipo G (*ADD*) y C (*DAA*), de modo que al asociarse formen entre ellos enlaces con un ángulo relativo de 90°. Esta interacción Watson-Crick lleva a la formación de 12 enlaces de hidrógeno, lo que genera un ciclo tetramérico estable. Medidas de <sup>1</sup>H-RMN dependientes de la temperatura, de 25 a -70 °C, de una solución de **G<sup>^</sup>AC1** en DMSO-*d*<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>, corrobora la formación de los enlaces de hidrógeno entre las dos caras del monómero. Los experimentos de DOSY, así como los análisis de ESI-MS de **G<sup>^</sup>AC1** confirmaron esta asociación, y descartaron la presencia de otro tipo de agregados de mayor o menor orden.



*Figura 11.- Equilibrio monómero-tetramero para una molécula **G<sup>^</sup>AC1** tipo-Janus.*

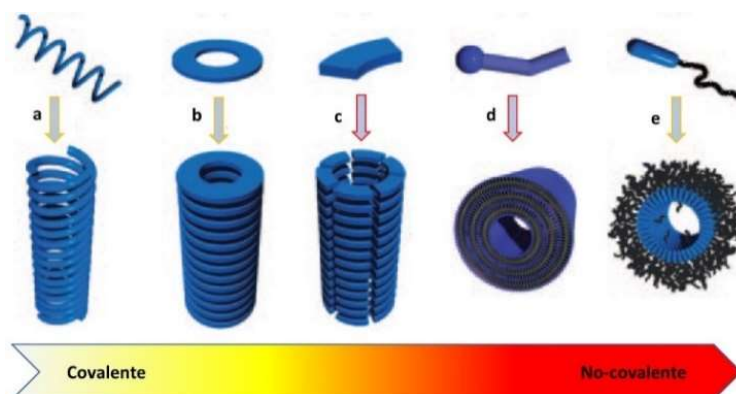
<sup>29</sup> W. L. Jorgenson; J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008.

<sup>30</sup> A. Asadi; B. O. Patrick; D. M. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12860.



#### 4.- Estructuras Autoensambladas Nanotubulares

La naturaleza y sus estructuras nanotubulares funcionales siempre han atraído la atención de la comunidad científica, que no cesa en su intento de tratar de imitarla. Para poder llegar a este tipo de estructuras se conocen distintas estrategias, mostradas en la *Figura 12*. Una de las técnicas más desarrolladas es la formación de hélices huecas (*Figura 12a*)<sup>31</sup> a partir del plegamiento de oligómeros lineales, obtenidos a su vez empleando síntesis covalente. Sin embargo, para este tipo de productos es más interesante el empleo de síntesis no covalente, puesto que permite disminuir drásticamente el número de pasos sintéticos necesarios. Con este fin pueden describirse 4 tipos de aproximaciones para la preparación de nanotubos supramoleculares: apilamiento de anillos covalentes rígidos (*Figura 12b*)<sup>32</sup>, apilamiento de rosetas enlazadas no covalentemente (*Figura 12c*)<sup>33</sup>, autoensamblado cilíndrico de anfífilos y bola-anfífilos (*Figura 12d*)<sup>34</sup> y ensamblaje anfífilico de copolímeros en bloque (*Figura 12e*).



*Figura 12.- Estrategias para la obtención de estructuras supramoleculares tubulares.*

Centrándonos en el tipo de compuestos que se van a desarrollar y estudiar en la presente Tesis, a continuación, se describirán algunos ejemplos basados en el

<sup>31</sup> *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, I. Huc, S. Hecht (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

<sup>32</sup> a) R. J. Brea; C. Reiriz; J. R. Granja, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1448; b) J. Montenegro; M. R. Ghadiri; J. R. Granja, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 2955; c) I. W. Hamley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6866; d) S. Höger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3806; e) D. Pasini; M. Ricci, *Curr. Org. Chem.* **2007**, 4, 5980.

<sup>33</sup> a) V. Percec; C.-H. Ahn; G. Ungar; D. J. P. Yeardley; M. Möller; S. S. Sheiko, *Nature* **1998**, 391, 161; b) H. Fenniri; P. Mathivanan; K. L. Vidale; D. Sherman; K. Hallenga; K. V. Wood; J. G. Stowell, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3854.

<sup>34</sup> a) T. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 1554; b) H. Cui; M. J. Webber; S. I. Stupp, *Biopolymers* **2010**, 94, 1; c) N. Kamet, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, 79, 1.

apilamiento de rosetas ensambladas no covalentemente y el autoensamblaje de moléculas anfífilas.

#### 4.1.- Nanotubos Autoensamblados a partir de Macrociclos No Covalentes

Aunque existen numerosos ejemplos de estructuras tubulares obtenidas a través del apilamiento de macrociclos covalentes, los macrociclos también pueden conseguirse a partir del autoensamblaje de moléculas más pequeñas (rosetas nanotubulares).<sup>35</sup> Desde el punto de vista sintético la obtención de los bloques de construcción necesarios (macrociclos) es más simple si se usa un sistema de autoensamblaje que si se usa uno de ciclos covalentes, ya que son necesarios menos pasos sintéticos y además se evitan reacciones de polimerización indeseadas. Las interacciones supramoleculares involucradas en el autoensamblaje de estos monómeros en macrociclos, y su futura asociación en nanotubos, pueden ser de distinta naturaleza.

En la literatura pueden encontrarse numerosos ejemplos de **rosetas unidas por enlaces de hidrógeno**, y la mayoría de ellos continúan con la demostración del apilamiento de estas rosetas en un sistema tubular. Ahora bien, los ejemplos en los que se aproveche el poro interior para albergar otras moléculas son prácticamente inexistentes, debido a que generalmente estas rosetas generan poros muy pequeños.

Debido a la intrincada naturaleza de las interacciones electrónicas entre unidades  $\pi$ -conjugadas, así como al impedimento estérico de los sustituyentes, las rosetas supramoleculares no suelen apilarse “cara a cara”, sino que lo hacen con cierto grado de rotación, llevando a la formación de **ensamblajes helicoidales**. En principio, si no se introduce un auxiliar quiral, ambas hélices se formarán por igual para dar un sistema racémico.<sup>36</sup> Kato *et al.* citan la formación de estructuras columnares quirales jerárquicas formadas por derivados conjugados de ácido fólico y el ácido oligo (L) o (D)-glutámico que induce una quiralidad supramolecular (*Figura 13*).<sup>37</sup> Estos ácidos fólicos funcionalizados se autoensamblan a través de enlaces de hidrógeno entre los anillos de pterina para dar lugar a la formación de discos tetraméricos. Una vez formados, estos discos tienden a apilarse para formar mesofases columnares hexagonales termotrópicas

---

<sup>35</sup> a) T. Fukino; H. Joo; Y. Hisada; M. Obana; H. Yamagishi; T. Hikima; M. Takata; N. Fujita; T. Aida, *Science*. **2014**, *344*, 499; b) R. F. Wang; H. Q. Peng; P. Z. Chen; L. Y. Niu; J. F. Gao; L. Z. Wu; C. H. Tung; Y. Z. Chen; Q. Z. Yang, *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26*, 5419; c) L. Voorhaar; R. Hoogenboom, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4013.

<sup>36</sup> W. Yang; X. Chai; L. Chi; X. Liu; Y. Cao; R. Lu; Y. Jiang; X. Tang; H. Fuchs; T. Li, *Chem. Eur. J.* **1995**, *5*, 1144.

<sup>37</sup> Y. Kamikawa; M. Nishii; T. Kato, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5942.

bajo una amplia ventana de temperaturas. En dodecano, los derivados de ácido fólico forman estructuras columnares autoensambladas aquirales (Figura 13b). Tras la adición de triflato sódico, se produce el paso de ensamblajes columnares aquirales a quirales, donde la helicidad supramolecular viene regulada a través de la quiralidad molecular de los segmentos de ácido oligoglutámico (Figura 13c).

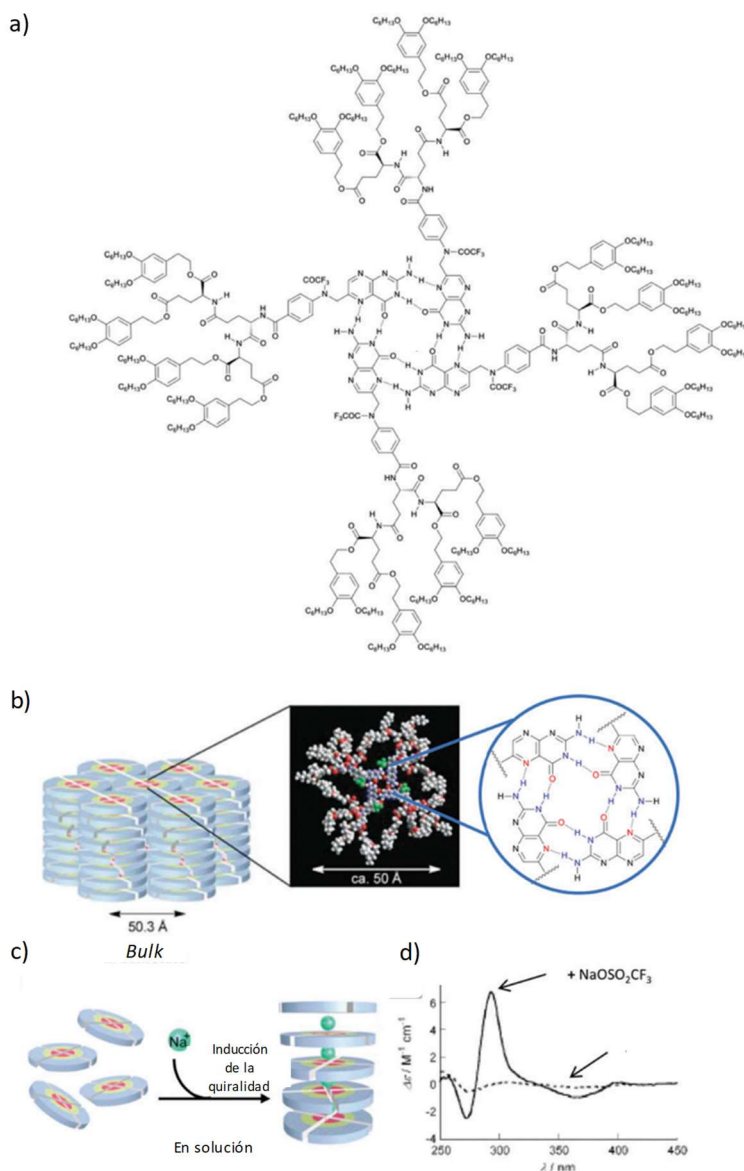
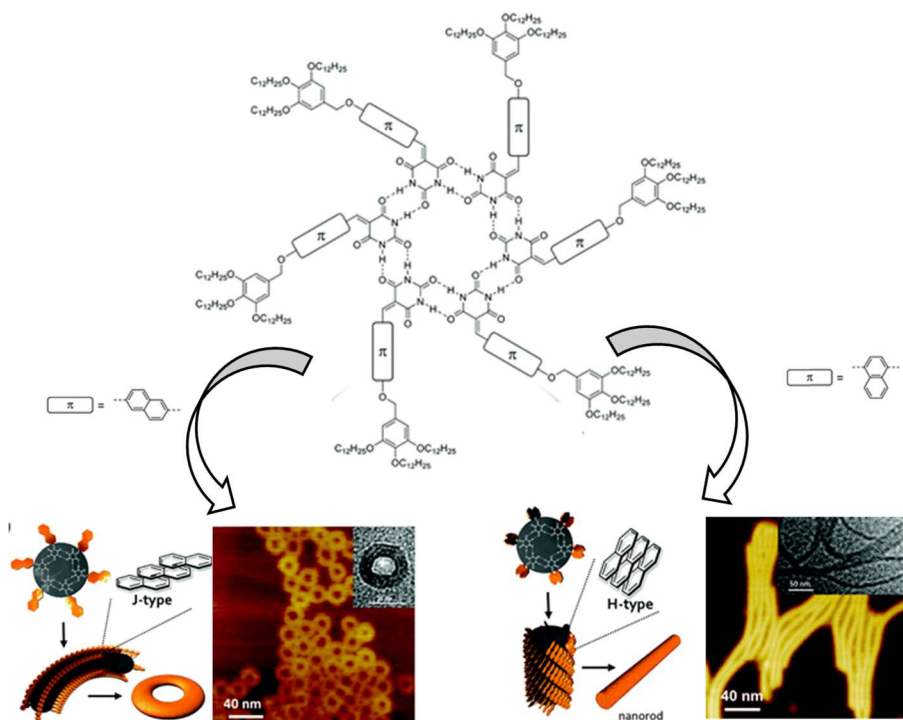


Figura 13.- a) Estructura de la roseta tetramérica derivada del ácido fólico; b) Representación del autoensamblaje del derivado en rosetas y su posterior apilamiento; c) Esquema del proceso de inducción de quiralidad de las rosetas con  $\text{NaOSO}_2\text{CF}_3$  en  $\text{CHCl}_3$ ; d) Espectro de CD de una solución  $5.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  en  $\text{CHCl}_3$  del derivado (línea discontinua) y del derivado +  $\text{NaOSO}_2\text{CF}_3$  (línea continua).

En uno de sus trabajos, el grupo de investigación de Yagai sintetizó unos derivados asimétricos con ácido barbitúrico, un sustituyente terminal poseedor de cadenas alifáticas y un núcleo expandido  $\pi$ -conjugado de naftaleno (*Figura 14*).<sup>38</sup> Sintetizaron dos compuestos, que son regioisómeros del naftaleno.



*Figura 14.- Estructura general de las rosetas formadas por los compuestos y representación del tipo de organización jerárquica de éstas e imágenes de AFM de los agregados formados por ambos derivados.*

Sorprendentemente, los estudios de AFM y TEM revelaron que estos dos regioisómeros se autoensamblan en distintas nanoestructuras en MCH. El compuesto cuyo anillo de naftaleno está funcionalizado en las posiciones 2 y 6 se autoensambla cuantitativamente para formar nanoanillos, mientras que el compuesto cuya unidad de naftaleno se encuentra funcionalizada en las posiciones 1 y 4 se autoensambla en *nanorods* cilíndricos. Esta diferencia en el autoensamblaje de ambos derivados se ve reflejada en los cambios en los espectros de absorción y emisión, que pueden explicarse en términos de la disposición en el apilamiento de las rosetas hexaméricas con distintas geometrías, como sugiere el modelo molecular. Los cálculos del

<sup>38</sup> S. Yagai; Y. Goto; X. Lin; T. Karatsu; A. Kitamura; D. Kuzuhara; H. Yamada; Y. Kikkawa; A. Saeki; S. Seki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 6643.

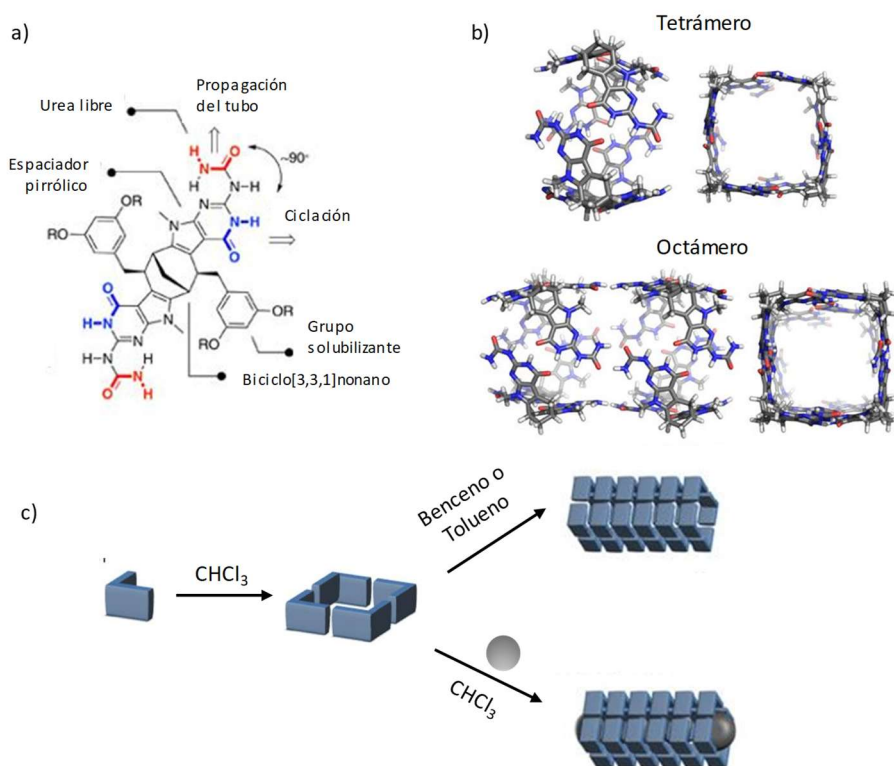
mecanismo molecular indican una conformación plana formada por las rosetas del derivado funcionalizado en las posiciones 2 y 6, las cuales pueden permitir el apilamiento de las rosetas con desplazamientos traslacionales y rotacionales, que dan lugar a la formación de agregados apilados *tipo-J*. Por otro lado, las conformaciones calculadas para las rosetas del otro producto se encuentran giradas con respecto al plano de la roseta, llevando a la formación de agregados helicoidales *tipo-H*, lo que concuerda con los resultados obtenidos espectroscópicamente.

Una de las muchas **aplicaciones** que derivan de la obtención de este tipo de compuestos y la gran versatilidad de la que disponen, es el **encapsulado** de moléculas de muy distinta naturaleza según la funcionalización, el tamaño o el tipo de interacción entre el huésped y el poro interno de los agregados tubulares. Sin embargo, como se ha indicado antes, son pocos los ejemplos que explotan el interior del tubo.

Una excepción en la que un huésped no solo es encapsulado según el estado de agregación del compuesto, sino que además es el propio huésped el que guía el ensamblaje por enlaces de hidrógeno del monómero, fue presentado por *Shi et al.* en 2017.<sup>39</sup> En este trabajo, el compuesto **1** (*Figura 15*) es capaz de ensamblarse por enlaces de hidrógeno para dar lugar a distintos agregados según estímulos como el tipo de disolvente o la presencia o ausencia de distintos huéspedes. El compuesto bicíclico **1** presenta en su estructura un núcleo simétrico (BCN= biciclo[3.3.1]nonano) fusionado con N-metil pirrolopirimidin-4-onas, que se comportan como ureas sin sustituir. La obtención de estructuras cíclicas sería posible a través de la formación de enlaces de hidrógeno intra-ciclo por los grupos marcados en azul en la *Figura 15*, mientras que los grupos urea terminales (rojo en la *Figura 15*) podrían ser puntos de unión del correspondiente macrociclo en nanotubos, unidos por 2 enlaces de hidrógeno.

---

<sup>39</sup> Q. Shi; T. Javorskis; K. Bergquist; A. Ulcinas; G. Niaura; I. Matulaitiene; E. Orentas; K. Wärnmark, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14943.



**Figura 15.- a) Estructura del compuesto 1; b) modelos moleculares de las especies tetramérica y octamérica esperadas; c) modelos de agregación supramolecular a tetrámero (en  $\text{CHCl}_3$ ), nanotubo supramolecular formado por apilamiento de los tetrámeros (benceno o tolueno), nanotubo supramolecular con huésped en su interior (en  $\text{CHCl}_3$ ).**

Al estudiar disoluciones en  $\text{CDCl}_3$  de **1** por  $^1\text{H}$ -RMN así como por cromatografía por permeación en gel (CPG), se constató la formación del agregado cíclico tetramérico unido por enlaces de hidrógeno con un índice de polidispersidad de 1.02, en lugar del nanotubo esperado. Esto podría explicarse por la mayor debilidad entre los enlaces de hidrógeno entre las ureas terminales, en contraste con el fuerte enlace de hidrógeno intracíclico. Para incrementar la fortaleza de los enlaces de hidrógeno, se pasó a realizar los experimentos en RMN usando un disolvente aromático, como tolueno o benceno, con lo que se consiguió la formación de un agregado de mayor peso molecular, compuesto por entre 15 y 20 unidades tetraméricas cíclicas. Los análisis de CPG detectaron una distribución bimodal, probablemente debido a la mezcla de oligómeros y ciclos tetraméricos, que desaparece con el tiempo hasta obtenerse un único pico correspondiente al polímero supramolecular. Manteniendo el  $\text{CDCl}_3$  como disolvente, también fue posible la detección de estructuras tubulares poliméricas con la adición de un huésped  $\text{C}_{70}$  en la solución del monómero en  $\text{CDCl}_3$  (Figura 15c). Aunque el

mecanismo se desconoce, los estudio en UV-Vis, indicaron la incorporación del huésped en la cavidad del tubo, puesto que se produjo un desplazamiento batocrómico en la banda de absorción de C<sub>70</sub>.

#### 4.2.- Nanotubos Autoensamblados No-Covalentemente en Agua.

Las **moléculas anfifílicas** poseen dos partes antagonistas dentro de la misma estructura, normalmente unidas por un enlace covalente. Una parte **hidrofílica** denominada cabeza y que es soluble en agua, y otra **hidrófoba** (cola) que tiende a ser repelida por medios acuosos. Cuando se dispersan en agua, estas moléculas se autoensamblan en agregados donde las partes hidrofóbicas se apiñan juntas para minimizar la interacción con el agua, mientras que los medios hidrofílicos se orientan hacia la fase acuosa para satisfacer su requerimiento de hidratación.<sup>40</sup> Las moléculas anfifílicas se autoensamblan en agregados de distinta morfología, dependiendo de la forma de la molécula y las condiciones de disolución como son la concentración del anfifilo, la concentración del electrolito, el pH y la temperatura.

Si hablamos de **polímeros anfifílicos**, generalmente nos referiremos a la unión de un segmento hidrofóbico y un segmento hidrofílico a través de un enlace covalente. Comparados con los anfífilos de bajo peso molecular, los poliméricos presentan una mayor estabilidad y diversidad estructural y poseen una gran capacidad para albergar moléculas y mejor sostenibilidad térmica.

En contraste con los anfífilos convencionales basados en enlaces covalentes, los **supra-anfífilos** se refieren a los anfífilos construidos en base a interacciones no covalentes o enlaces covalentes dinámicos. Los bloques de construcción para supra-anfífilos pueden ser tanto moléculas pequeñas como polímeros. Las ventajas que presentan los supra-anfífilos sobre los anfífilos convencionales son varias: 1) La naturaleza no covalente de los anfífilos supra- puede simplificar los procedimientos para una síntesis química reduciendo el número de pasos necesarios para conseguir la molécula objetivo; 2) La incorporación de grupos funcionales puede ser fácilmente mejorada; 3) Se pueden formar supra-anfífilos con varias topologías; 4) Pueden fabricarse supra-anfífilos tanto de alto como de bajo peso molecular.

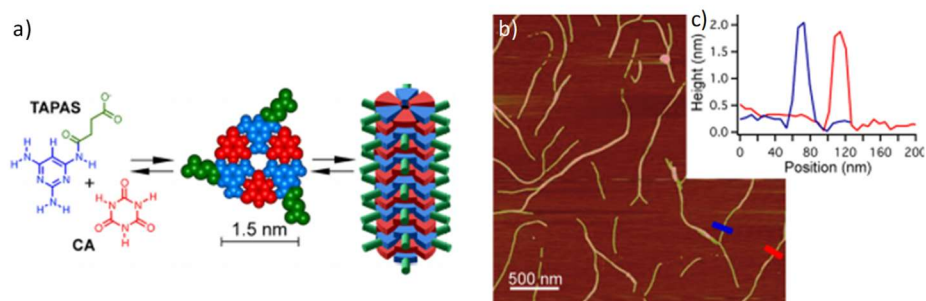
Existen distintas técnicas para mejorar el autoensamblaje de moléculas sintéticas en agua, incluyendo el incremento en el número y disposición de los enlaces de

---

<sup>40</sup> T. Kaasgaard; C. J. Drummond, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 4957.

hidrógeno,<sup>41</sup> la adición de cargas electrostáticas complementarias para formar un puente salino,<sup>42</sup> y la unión covalente de unidades de reconocimiento múltiple con un *linker* flexible.<sup>43</sup> Los métodos de ensamblaje jerárquico en el que están involucradas estructuras con una gran superficie plana hidrófoba que se apila para formar polímeros no covalentes pueden conseguirse tanto a través del uso de moléculas sintéticas, como de moléculas naturales.

Existen estudios teóricos, así como resultados experimentales recientes, que indican que la superficie hidrofóbica debe tener un tamaño mínimo de 1 nm<sup>2</sup> para que el efecto hidrofóbico facilite el autoensamblaje molecular.<sup>44</sup> En el ejemplo ilustrado en la *Figura 16* se muestra como pequeñas moléculas pueden formar polímeros supramoleculares en agua a través del ensamblaje en estructuras intermedias con superficies hidrofóbicas mayores de 1 nm<sup>2</sup>. Los enlaces de hidrógeno y los apilamientos  $\pi$ - $\pi$  de los monómeros **TAPAS** y **CA** serían semejantes a los encontrados en la asociación de las bases nucleicas del ARN o el ADN. Sin embargo, la asociación entre estas moléculas con enlace de hidrógeno complementario no se produce en agua si no se añade algo más. En este caso es necesaria la adición de un *buffer* de fosfato sódico y ácido bórico en proporciones equimolares, para que se forme un hidrogel. Este gel puede caracterizarse a través de microscopía de AFM (*Figura 16b*), donde se observan estructuras fibrilares. Sin embargo, el tamaño de la cavidad interna de estas estructuras resulta ser demasiado pequeño para poder tener aplicaciones prácticas.



*Figura 16.- a) Estructura de las moléculas TAPAS y CA y esquema de su asociación y posterior apilamiento; b) Imagen de AFM; c) Altura de las estructuras marcadas en b).*

<sup>41</sup> L. J. Prins; D. N. Reinhoudt; P. Timmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2382.

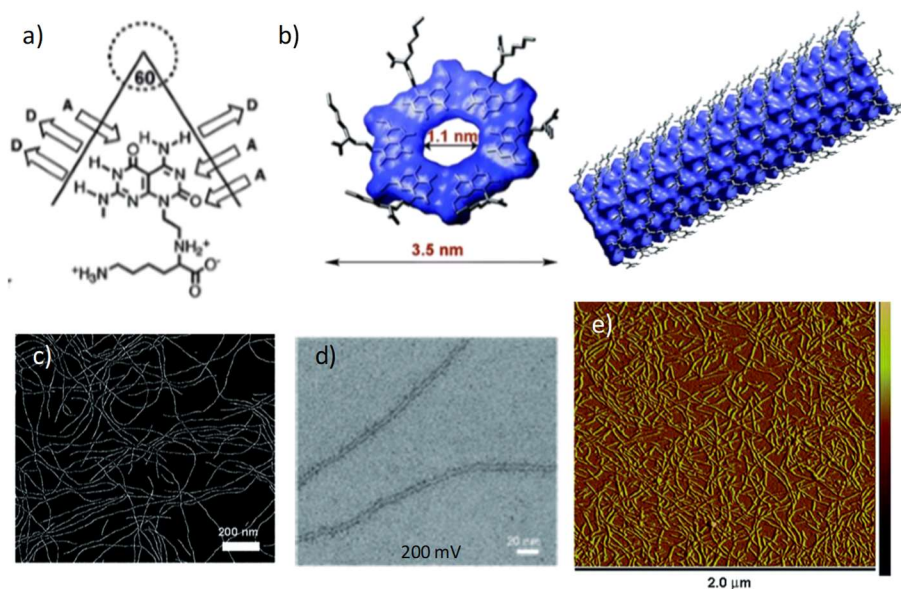
<sup>42</sup> T. H. Rehm; C. Schmuck, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3597.

<sup>43</sup> J. H. Hirschberg; L. Brunsveld; A. Ramzi; J. A. Vekemans; R. P. Sijbesma; E. W. Meijer, *Nature* **2000**, 407, 167.

<sup>44</sup> a) J. G. Davis; K. P. Gierszal; P. Wang; D. Ben-Amotz, *Nature* **2012**, 491, 582; b) D. Chandler, *Nature* **2005**, 437, 640; c) T. M. Raschke; J. Tsai; M. Levitt, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, 98, 5965.



Recientemente, *Fenniri y co.* han publicado una revisión, donde detallan su trabajo con estructuras nanotubulares de rosetas derivados del autoensamblaje de derivados de pirimidina [4,5-d]pirimido.<sup>45</sup> La roseta sintetizada previamente por Lehn y colaboradores,<sup>46</sup> y que se forma a través de asociaciones complementarias tipo Watson-Crick por enlaces de hidrógeno entre las caras de citosina y guanosina, se muestra en la *Figura 17*.<sup>iError! Marcador no definido.</sup> En agua, el heterociclo bicíclico experimenta un proceso de autoensamblaje en el que se forman 18 enlaces de hidrógeno intermoleculares que dan como resultado la configuración de una estructura de roseta hexamérica. Se ha funcionalizado uno de los grupos NH del fragmento de *guanina*, para favorecer las interacciones que dan lugar a la roseta y evitar la formación de otros posibles tautómeros. Una vez formadas las rosetas, éstas interactúan entre sí a través de interacciones intermoleculares por efectos solvofóbicos, apilamiento  $\pi$ - $\pi$  e interacciones de Van der Waals, para dar lugar a la formación de tubos cilíndricos cuyo canal interior tiene un diámetro de aproximadamente 1.1 nm (*Figura 17b*).



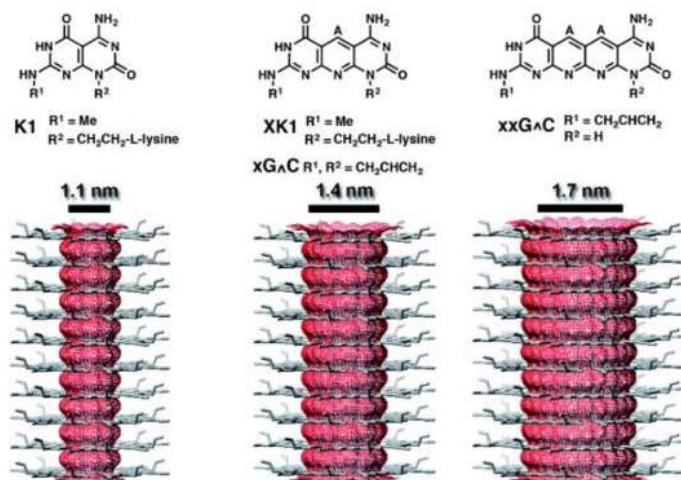
*Figura 17.- a) Estructura del compuesto pirimidínico; b) Representación de la roseta formada y sus dimensiones y del nanotubo formado por apilamiento de las rosetas; imágenes de microscopía por c) SEM, d) TEM y e) AFM.*

La versatilidad que tienen estos compuestos poseedores de grupos dadores-aceptores análogos a los que intervienen en las asociaciones Watson-Crick, lleva a la funcionalización de distintas posiciones de compuesto de guanina-citosina

<sup>45</sup> R. L. Beingessner; Y. Fan; H. Fenniri, *RSC Adv.* **2016**, 6, 75820.

<sup>46</sup> A. Marsh; M. Silvestri; J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1996**, 0, 1527.

fusionado, y a modificar las características de distintos nanotubos. Por ejemplo, para construir un nanotubo de mayor diámetro, puede expandirse el heterociclo fusionando anillos aromáticos adicionales como se muestra en la *Figura 18*. Pueden hacerse otras modificaciones adicionales, como la customización de la naturaleza química del poro. Esta versatilidad lleva a estos nanotubos conformados por rosetas, a desempeñar funciones diferentes, como la capacidad de mimetizar la matriz extracelular de las células en tejidos óseos y cartilagosos.<sup>47</sup>



*Figura 18.- Nanotubos de distintos diámetros formados por el autoensamblaje de moléculas poseedoras de grupos dadores-aceptores de hidrógeno.*

Los derivados de guanina y ácido fólico no solo proporcionan ensamblajes de supermacrosciclos discretos, sino una infinidad de ensamblajes tipo-cinta. La formación selectiva de cada patrón de enlaces de hidrógeno es uno de los temas más interesantes y desafiantes en el campo de la investigación supramolecular. Fenniri y colaboradores sintetizaron la molécula **2**,<sup>48</sup> híbrida entre guanina y citosina (*Figura 19*). Debido a su gran capacidad de supermacrosciclación derivada de los triples enlaces de hidrógeno DDA-ADD y a las interacciones hidrofóbicas entre las rosetas, las moléculas con cadenas laterales iónicas pueden formar ensamblajes columnares estables en agua. En un primer diseño, se introdujo un grupo metilo en el grupo amino que forma el DDA para prevenir que las moléculas

<sup>47</sup> A. Alsaiee; R. L. Beingessner; H. Fenniri, *Self-assembled nanomaterials for hard and soft-tissue tissue engineering, in Nanomedicine: Technologies and Applications*, ed. T. J. Webster, Woodhead Publishing Ltd, Cambridge, UK, **2012**.

<sup>48</sup> H. Fenniri; P. Mathivanan; K. L. Vidale; D. M. Sherman; K. Hallenga; K. V. Wood; J. G. Stowell, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3854.

de agua puedan acceder a los átomos polares enlazantes de hidrógeno. La formación de un enlace de hidrógeno iónico intramolecular entre el grupo amonio secundario de la cadena lateral y el carbonilo del anillo vecino lleva a cabo el mismo papel. Además, se introdujeron centros quirales en la periferia de la roseta a través del anclaje del aminoácido quiral lisina, que podría guiar la quiralidad supramolecular de los nanotubos de rosetas, donde el punto quiral del aminoácido predispone el sentido del apilamiento helicoidal de las rosetas.

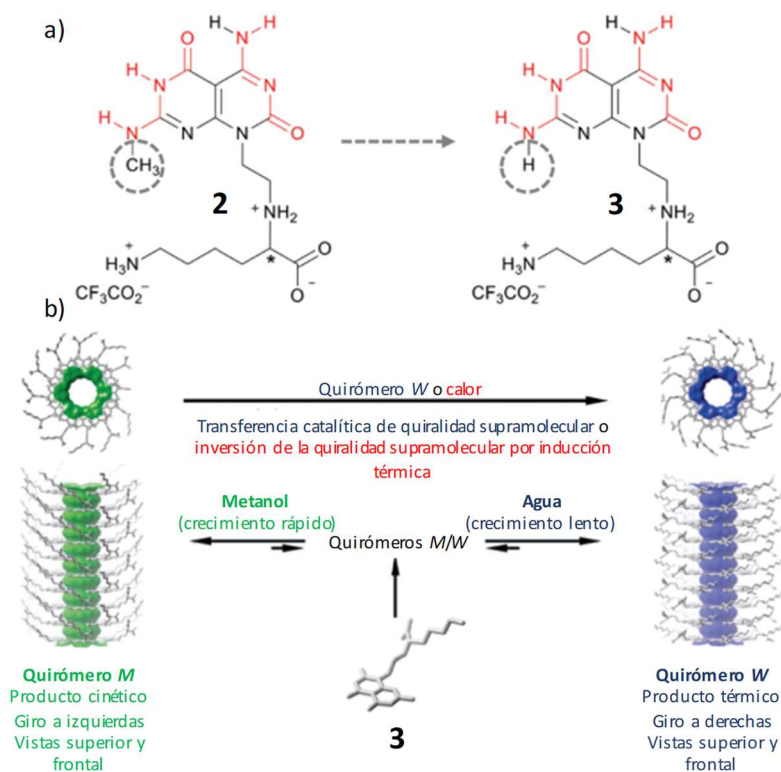


Figura 19.- a) Modificación estructural de **2** a **3**; b) Quirómeros **M** o **W** formados por la agregación de **3** según sea disuelto en metanol o agua, respectivamente.

Curiosamente, la molécula **3** ligeramente modificada (Figura 19), donde el grupo metilo ha sido reemplazado por un hidrógeno, forma nanotubos de rosetas helicoidales en metanol, pero experimenta una inversión de la quiralidad supramolecular con la adición de una mínima cantidad de agua.<sup>49</sup> Estudios computacionales y físicos, vía técnicas espectroscópicas, revelaron que son los disolventes los que estabilizan la conformación supramolecular de los isómeros. Los modelos de solvatación revelaron una única disposición de las moléculas del disolvente en torno a los quirómeros (Figura 19b). En ellas las moléculas de

<sup>49</sup> R. S. Johnson; T. Yamazaki; A. Kovalenko; H. Fenniri, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5735.

disolvente se encuentran en una red de enlaces de hidrógeno con el grupo amino exocíclico y/o el nitrógeno pirimidínico de la base híbrida GC.

# **ANTECEDENTES y OBJETIVOS**

## 1.- El Grupo de Materiales y Sistemas Moleculares Nanoestructurados ( $MSM_n$ )

Esta Tesis Doctoral se ha desarrollado en el grupo de *Materiales y Sistemas Moleculares Nanoestructurados* ( $MSM_n$ ) de la Universidad Autónoma de Madrid. El principal objetivo de la investigación en este grupo es mejorar o crear nuevas propiedades en materiales orgánicos a través de una organización racional de moléculas funcionales en la escala nanométrica. Para ello, el grupo trata de dominar estrategias de síntesis no covalente y autoensamblaje supramolecular en los que se regula tanto la fuerza de interacción entre moléculas como fenómenos cooperativos. Con este objetivo en mente, el interés del grupo en los últimos años se ha enfocado en seis líneas principales de investigación (*Figura 1*), que se resumen brevemente a continuación.

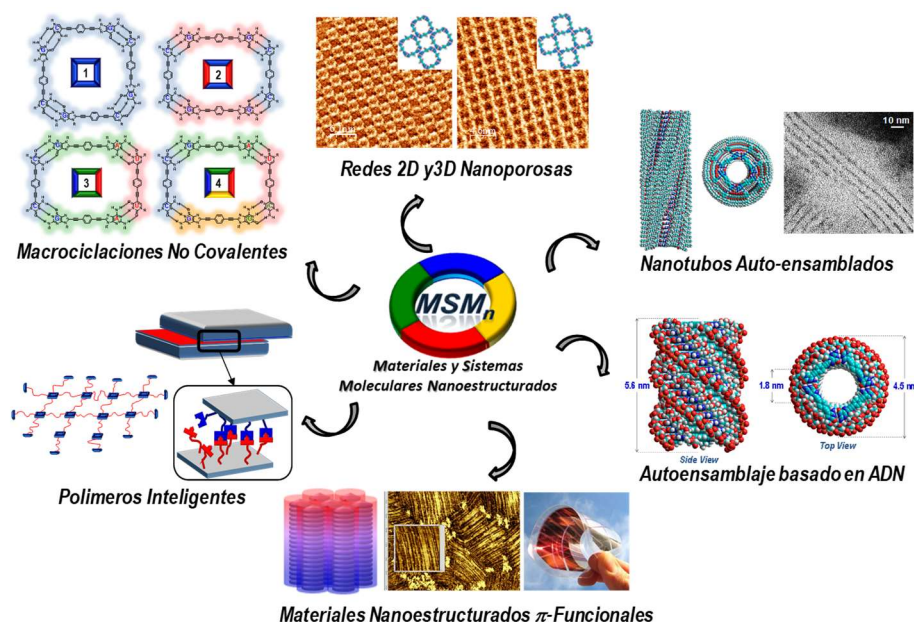


Figura 1.- Líneas de investigación principales en el grupo de Materiales y Sistemas Moleculares Nanoestructurados ( $MSM_n$ ).

## 1. Estudio de procesos de macrociclación no covalente.<sup>50,51,52,53,54,55,56</sup>

Es la primera línea de investigación iniciada en el grupo, en la cual se han estudiado los procesos de autoensamblaje en disolución de monómeros dinucleosídicos en tetrámeros cíclicos, mediante enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick entre bases nucleicas complementarias. Un factor clave en estos procesos de macrociclación es la cooperatividad quelato, cuya magnitud determina la fidelidad del proceso de autoensamblaje. El trabajo actual del grupo se enfoca en el estudio de varios aspectos, como la posibilidad de generar ciclos multicomponente, la incorporación de moléculas fotoactivas o isomerizables, procesos de auto-selección o self-sorting, o el autoensamblaje en prismas tridimensionales. Debido a la importancia de estos procesos de macrociclación en la presente Tesis, los principales resultados del grupo en el estudio de estos equilibrios de ciclotetramerización se resumirán más adelante dentro de esta misma sección de *Antecedentes*.

## 2. Formación y reconocimiento molecular en redes 2D y 3D con nanocavidades.<sup>57,58,59</sup>

En esta línea de investigación se trata de trasladar todo lo aprendido en el autoensamblaje de estructuras cíclicas en solución a la formación de sistemas 2D, sobre distintas superficies, y 3D, que presenten un elevado grado de orden, cristalinidad y periodicidad. Para ello, se diseñan monómeros que se autoorganizan en sistemas cíclicos, dando lugar a nanocavidades definidas que

---

<sup>50</sup> J. Camacho-García; C. Montoro-García; A. M. López-Pérez; N. Bilbao; S. Romero-Pérez; D. González-Rodríguez, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4506.

<sup>51</sup> C. Montoro-García; J. Camacho-García; A. M. López-Pérez; N. Bilbao; S. Romero-Pérez; M. J. Mayoral; D. González-Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6780. (VIP Paper).

<sup>52</sup> S. Romero-Pérez; J. Camacho-García; C. Montoro-García; A. M. López-Pérez; A. Sanz; M. J. Mayoral; D. González-Rodríguez, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2664.

<sup>53</sup> C. Montoro-García; J. Camacho-García; A. M. López-Pérez; M. J. Mayoral; N. Bilbao; D. González-Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 223.

<sup>54</sup> C. Montoro-García; M. J. Mayoral; R. Chamorro; D. González-Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15649.

<sup>55</sup> C. Montoro-García; N. Bilbao; I. M. Tsagri; F. Zaccaria; M. J. Mayoral; C. Fonseca Guerra; D. González-Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11983.

<sup>56</sup> Carlos Montoro García. Tesis Doctoral. "Multicomponent Hydrogen-bonded Macrocyclic Assemblies from a DNA Base Toolkit" Julio **2017**. Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>57</sup> N. Bilbao; I. Destoop; S. De Feyter; D. González-Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 659. (Hot Paper)

<sup>58</sup> N. Bilbao; V. Vázquez-González; M. T. Aranda; D. González-Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *32*, 7160.

<sup>59</sup> Nerea Bilbao Bustinza. Tesis Doctoral. "Porous 2D Nanostructured Networks via Nucleobase Self-Assembly" Febrero **2016**. Universidad Autónoma de Madrid.

sean capaces de reconocer específicamente moléculas huésped en función de su tamaño, forma o estructura química.

### 3. Polimerización supramolecular en nanotubos autoensamblados.<sup>58,60</sup>

El principal objetivo de esta línea de investigación es utilizar los tetrámeros cíclicos como monómeros en procesos de polimerización supramolecular. Al tratarse de una estructura cíclica, se espera que el polímero sea tubular, es decir un nanotubo autoensamblado. Un objetivo importante de esta línea de investigación es tratar de controlar el acoplamiento de dos fenómenos cooperativos que actúan en direcciones ortogonales: la *cooperatividad quelato*, responsable de formar el macrociclo, y la *polimerización de nucleación-crecimiento*, que genera el nanotubo. Para ello, se han diseñado y sintetizado monómeros equipados con cadenas lipófilas, que aportan solubilidad en medios apolares, y grupos que sean capaces de guiar el proceso de polimerización, como grupos aromáticos y/o amidas o ureas, las cuales pueden formar enlaces de hidrógeno en la dirección paralela al eje de apilamiento y, por tanto, promover la polimerización. A través de la combinación de química computacional y diversas técnicas espectroscópicas y de microscopía, se estudian los mecanismos de los procesos de autoensamblaje supramolecular, atendiendo a aspectos cinéticos y termodinámicos. De nuevo, debido a la gran importancia de este proceso de polimerización supramolecular en esta Tesis, se dedica más adelante un apartado específico donde se resumen los antecedentes más importantes del grupo en esta línea.

### 4. Autoensamblaje basado en ADN.<sup>61,62,63,28b,64</sup>

Otras líneas de investigación del grupo se inspiran en sistemas biológicos como el ADN para lograr un control estructural supramolecular. El grupo ha estudiado, por ejemplo, el autoensamblaje de nucleósidos sencillos, derivados de guanina, en estructuras bien definidas de tipo G-cuádruplex. Más recientemente, se ha abierto una línea de investigación que utiliza hebras sencillas de oligonucleótidos para guiar, a modo de plantilla, el apilamiento de moléculas  $\pi$ -funcionales. Como objetivo adicional, y tomando la estructura de tetrámero cíclico como modelo, en

---

<sup>60</sup> Violeta Vázquez González. Tesis Doctoral. “*Custom-tailored Self-assembled Nanotubes via Hierarchical Coupling of Cooperative Effects*” Septiembre 2018. Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>61</sup> D. González-Rodríguez; J. L. van Dongen; M. Lutz; A. L. Spek; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *Nature Chem.* **2009**, 1, 151.

<sup>62</sup> D. González-Rodríguez; P. G. A. Janssen; R. Martín-Rapún; I. De Cat; S. De Feyter; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4710.

<sup>63</sup> M. García-Iglesias; T. Torres; D. González-Rodríguez, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9446.

<sup>64</sup> Sonia Romero Pérez. Tesis Doctoral. “*Novel Self-assembled Nanostructures based on the DNA Architecture*”. Diciembre 2018. Universidad Autónoma de Madrid.



el grupo se ha planteado la posibilidad de lograr un autoensamblaje del ADN alternativo a la típica estructura de dúplex. La incorporación en hebras sencillas de oligonucleótidos modificados con su base complementaria pretende llevar a su autoensamblaje en *estructuras de ADN cuádruplex* que presentan una estructura tubular definida.

#### 5. Desarrollo de materiales y sistemas $\pi$ -funcionales nanoestructurados.

65,66,67,68,69,70,71

Esta línea de investigación está enfocada hacia el desarrollo de materiales autoensamblados para aplicaciones optoelectrónicas. El principal propósito es mejorar o crear nuevas funciones en materiales  $\pi$ -conjugados a través de un correcto ordenamiento molecular. Una de las direcciones iniciales, desarrollada en colaboración con el grupo del Prof. T. Torres, entre otros, se centra en la organización de moléculas con forma de cono y momento dipolar axial, las subftalocianinas, en nanoestructuras y/o cristales líquidos columnares no-centrosimétricos, que presentan polarización permanente o invertible, y en los que la conductividad y la ferroelectricidad pueden acoplarse. Otros objetivos en desarrollo fusionan métodos y estrategias de otras líneas de investigación del grupo. Así, se está estudiando el autoensamblaje controlado de semiconductores orgánicos de tipo *p* y de tipo *n* en *nanoclusters* monodispersos, en estructuras columnares o en sistemas nanoestructurados más complejos, utilizando bases nucleicas como principal elemento supramolecular.

#### 6. Materiales poliméricos inteligentes.

Finalmente, en el grupo *MSMn* se han iniciado proyectos con el fin de poder aplicar directamente la química supramolecular a través de materiales poliméricos. Uno de estos proyectos se basa en desarrollar adhesivos reversibles

---

<sup>65</sup> J. Guilleme; J. Aragón; E. Ortí; E. Caverio; T. Sierra; J. Ortega; C. L. Folcia; J. Etxebarria; D. González-Rodríguez; T. Torres, *J. Mater. Chem.* **2015**, 3, 985.

<sup>66</sup> J. Guilleme; M. J. Mayoral; J. Calbo; J. Aragón; P. M. Viruela; E. Ortí; T. Torres; D. González-Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2543.

<sup>67</sup> J. Guilleme; E. Caverio; T. Sierra; J. Ortega; C. L. Folcia; J. Etxebarria; T. Torres; D. González-Rodríguez, *Adv. Mater.* **2015**, 27, 4280.

<sup>68</sup> A. V. Gorbunov; M. García Iglesias; J. Guilleme; T. D. Cornelissen; W. S. C. Roelofs; T. Torres; D. González-Rodríguez; E. W. Meijer; M. Kemerink, *Sci. Adv.* **2017**, 3, e1701017.

<sup>69</sup> R. Chamorro; L. de Juan-Fernández; B. Nieto-Ortega; M. J. Mayoral; S. Casado; L. Ruiz-González; E. M. Pérez; D. González-Rodríguez, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 4176.

<sup>70</sup> Julia Guilleme Sánchez. Tesis Doctoral. "*Síntesis, Propiedades y Aplicaciones de Derivados de Subftalocianina como Materiales Moleculares*". Diciembre **2014**. Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>71</sup> M. García-Iglesias; M. J. Mayoral; D. Serrano-Molina; F. Aparicio; V. Vázquez-González; D. González-Rodríguez, *Enviado*.

y sensibles a la presión entre dos superficies complementarias. Un segundo proyecto, más reciente, se centra en introducir interacciones cooperativas en polímeros supramoleculares con el fin de conseguir hidrogeles y polímeros termoplásticos con propiedades de *auto-reparación*.

## 2.- El Tetrámero Cíclico. Requisitos Estructurales

Como se ha visto en la Sección anterior, algunas de las principales líneas de investigación en el grupo utilizan un tetrámero cíclico autoensamblado como estructura común. En esta Sección se definen las características estructurales más importantes de las moléculas que dan lugar a dicho ciclotetrámero, debido a la importancia que este ensamblado tiene en la presente Tesis Doctoral. Estos monómeros presentan siempre las mismas partes bien diferenciadas (Figura 2): un **bloque central** disustituido linealmente con dos derivados de **bases nucleicas** (también denominadas *directores perpendiculares*) a través de un **espaciador** de tipo etinilo.

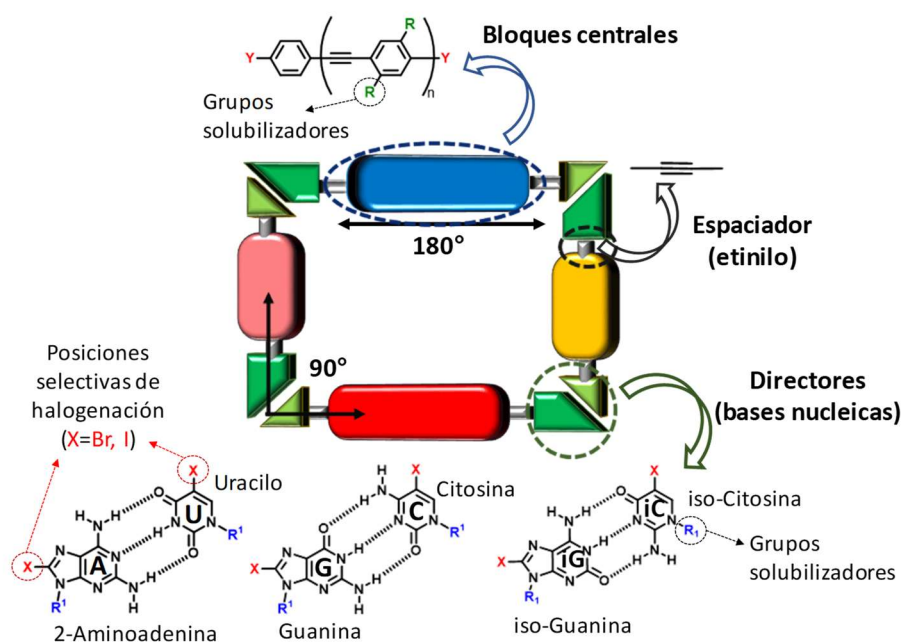


Figura 2.- Elementos estructurales claves para obtener un tetrámero cíclico autoensamblado.

- El **bloque central** será un grupo rígido, generalmente  $\pi$ -conjugado y que estará sustituido en ambos extremos por halógenos formando un ángulo entre éstos de  $180^\circ$ . Dependiendo de las características (funcionales o de solubilidad) que busquemos en el monómero final, puede cambiarse la naturaleza de estos

bloques centrales, su longitud, e incluso funcionalizarlos con distintos restos (**R**, *Figura 2*) que apunten respectivamente, hacia el exterior e interior del macrociclo. Un tipo de bloque central muy común en el grupo se basa en derivados simples de fenileno *para*-disustituidos.

- Como **espaciador** entre las distintas unidades del monómero se eligió el grupo etinilo debido a su linealidad y rigidez. Se trata de un grupo con libertad rotacional y un mínimo impedimento estérico, que facilita además el acoplamiento electrónico entre las distintas partes del monómero gracias a la  $\pi$ -conjugación. Su gran versatilidad química permite reacciones de acoplamiento entre el bloque central y las bases nucleicas a través de *reacciones de Sonogashira*.<sup>72</sup>
- Las **bases nucleicas** en ambos extremos de los monómeros serán las responsables de guiar su ciclotetramerización mediante interacciones de enlace de hidrógeno de tipo Watson-Crick. Se denominan también **directores perpendiculares**, puesto que dirigen la formación del ciclo en un plano perpendicular al del eje de apilamiento del futuro nanotubo (véase más adelante). Concretamente, en el grupo se ha trabajado con tres parejas complementarias de Watson-Crick: guanina-citosina (G-C), uracilo-2-aminoadenina (U-A) e *isoguanina-isocitosina* (iG-iC), que se asocian a través de patrones de tres enlaces de hidrógeno. En ambas bases se ha introducido el grupo espaciador (etinilo) a través de reacciones de Sonogashira en las posiciones previamente halogenadas, concretamente la posición C-8 para las purinas y la C-5 para las pirimidinas (marcadas con una **X** en la *Figura 2*). Es muy importante destacar que estas posiciones de halogenación selectiva forman un ángulo de 90° cuando las bases se asocian en las parejas de Watson-Crick. Junto con la linealidad del bloque central, esta geometría predispone al monómero para autoensamblarse en tetrámeros cíclicos sin generar tensión. Al igual que ocurría con el bloque central, dependiendo de las características buscadas en el compuesto final, se pueden introducir distintos grupos funcionales en la posición **R**<sup>1</sup> (*N*-9 en las purinas y *N*-1 en las pirimidinas), que siempre estarán orientados hacia el exterior del tetrámero cíclico.

---

<sup>72</sup> R.Chinchilla; C. Nájera, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783.

### 3.- Ciclotetramerización: Equilibrio Monómero - Tetrámero

Como se ha mencionado antes, el ensamblaje de dinucleósidos para formar macrociclos tetraméricos a través de enlaces de hidrógeno, ha sido ampliamente estudiado en nuestro grupo de investigación.

En disolución, un monómero (**M**) portador de bases complementarias en sus extremos, púrica y pirimidínica, es capaz de asociarse para formar un dímero (**M**<sub>2</sub>) con una constante de asociación correspondiente al par Watson-Crick concreto ( $K_{ref}$ , véase *Figura 3a*). A partir del dímero, éste continuará asociándose para dar distintos oligómeros (**M**<sub>n</sub>) según la termodinámica del sistema lo permita. El monómero libre (**M**), oligómeros no cíclicos (**M**<sub>n</sub>) y otras estructuras cíclicas (**cM**<sub>n</sub>) son especies que compiten con la especie cíclica tetramérica (**cM**<sub>4</sub>) buscada. La concentración relativa de cada una de estas especies se verá influenciada por las condiciones experimentales como son la concentración, la temperatura o el disolvente, que a su vez determinarán las magnitudes termodinámicas de entalpía y entropía del sistema. Sin embargo, como se ha explicado en el apartado anterior, la estructura del monómero y la geometría de la interacción de enlace de hidrógeno ha sido diseñada para que este muestre una predisposición a formar una estructura macrocíclica específica (tetrámero). Ésta se forma a través de una conformación del monómero de tipo *syn*, donde las caras de Watson-Crick portadoras de los dadores y aceptores de enlace de hidrógeno se orientan del mismo lado. De hecho, este ciclo tetramérico es el de menor tamaño y no presenta tensión. Por tanto, tendrá la cooperatividad quelato a su favor y mayores valores de *molaridad efectiva* (*EM*).

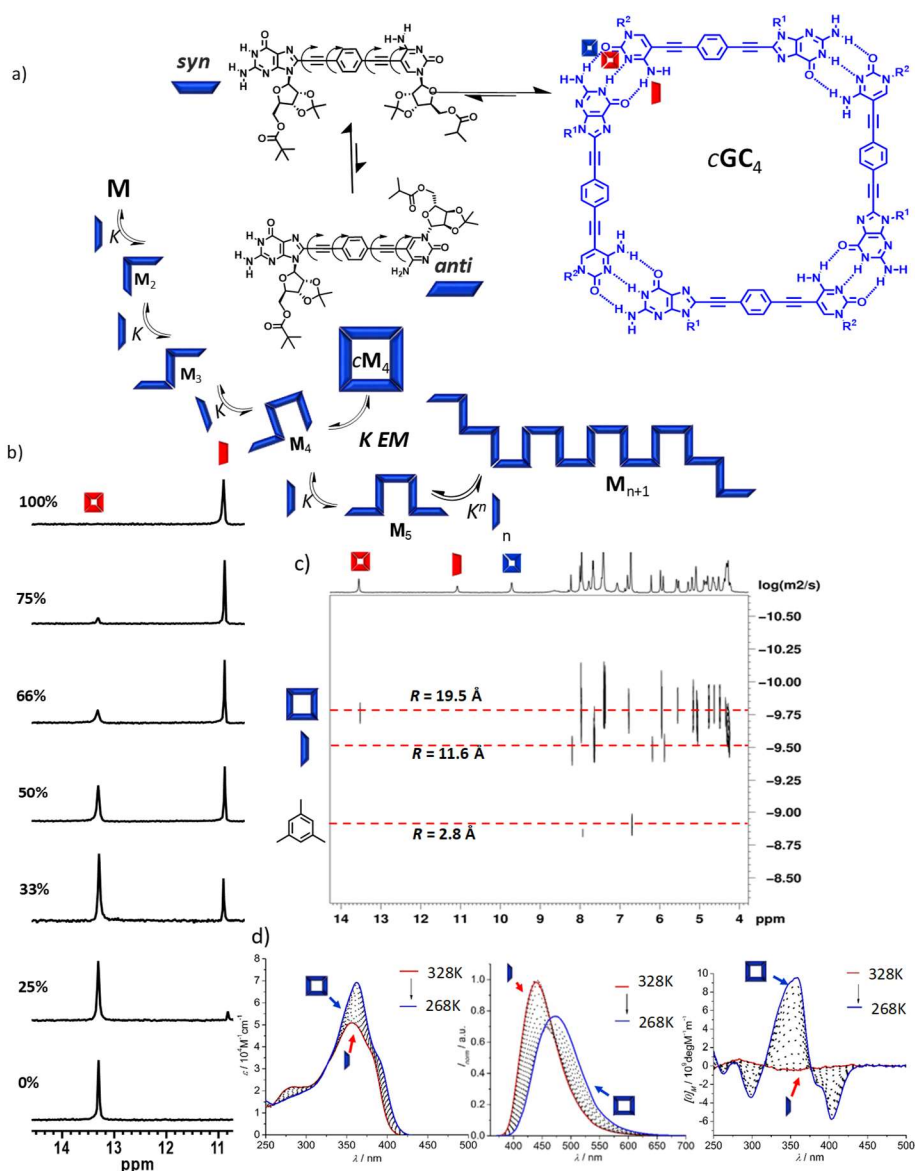


Figura 3.- a) Posibles conformaciones *syn* y *anti* del monómero. La conformación *syn* da lugar a la formación de oligómeros que tienden a ciclar (cM<sub>4</sub>); b) Región de la amida en <sup>1</sup>H-RMN de un experimento de incremento del porcentaje de DMSO sobre una solución de GC en CDCl<sub>3</sub>; c) Espectro de DOSY-NMR de GC usando como referencia externa mesitileno en DMF-d<sub>7</sub> para una mezcla aproximada 1:1 de GC y cGC<sub>4</sub>; d) De izquierda a derecha: cambios con la temperatura en absorción, emisión y CD para una solución 1.25 · 10<sup>-5</sup> M en THF de GC, donde se ve la transición GC - cGC<sub>4</sub>.

Los estudios iniciales del grupo se centraron en monómeros sustituidos en ambos extremos por nucleósidos de guanosina y citidina funcionalizados por ribosas con grupos lipofílicos y voluminosos (GC, Figura 3a), de forma que se impide el apilamiento por efectos estéricos. Una serie de experimentos de RMN 1D y 2D,

DOSY (*Figura 3c*) y ESI Q-TOF MS demostraron que, en efecto, el tetrámero cíclico **cGC<sub>4</sub>** posee una gran estabilidad cinética y termodinámica, y es prácticamente la única especie autoasociada que se detecta en disolución en un amplio rango de disolventes (tolueno, CHCl<sub>3</sub>, THF, etc.) y concentraciones.<sup>51, 52</sup> Sin embargo, en condiciones de equilibrio solo se detectó la presencia de monómero o tetrámero cíclico, lo que indica que el sistema presenta una asociación de tipo “todo o nada”, característica de sistemas muy cooperativos. De hecho, se pudo cuantificar la *EM* del proceso de ciclotetramerización en torno a 10<sup>-2</sup>-10<sup>-3</sup> M, lo que representa un valor récord para este tipo de especies cíclicas,<sup>50</sup> a través de tres tipos fundamentales de experimentos, como son:

- (1) la adición de disolventes polares. Únicamente en presencia de (co)disolventes muy polares, capaces de competir por los enlaces de hidrógeno de las bases (como DMSO o DMF), se observó la disociación del tetrámero (*Figura 3b*).
- (2) experimentos a bajas concentraciones utilizando técnicas de espectroscopia óptica como absorción, CD o emisión (*Figura 3d*). Estos experimentos pusieron de manifiesto que la especie cíclica está caracterizada por un desplazamiento al rojo en absorción y emisión, y la aparición de un efecto Cotton en dicroísmo circular.
- (3) experimentos de competición con un mononucleósido complementario a una de las bases.

En un segundo trabajo publicado en 2016<sup>53</sup> más atrás el grupo estudió la influencia de la naturaleza de las bases nucleicas complementarias en la cooperatividad quelato del sistema. Se prepararon monómeros análogos a **GC** con nucleósidos de 2-aminoadenosina-uridina (**AU**) y isoguanosina-isocitosina (**iGiC**; ver *Figura 4*). Se comprobó que la estabilidad del ciclo es muchísimo menor en el caso de **AU**, mientras que **GC** e **iGiC** mostraron estabilidades comparables. Esta diferencia se explica en parte considerando las interacciones secundarias atractivas y repulsivas de enlace de hidrógeno entre los grupos dadores y aceptores contiguos en el patrón de Watson-Crick, como lo describieron Jorgensen y Pranata en 1990.<sup>29</sup> Según estos autores, la fortaleza del enlace aumenta en el orden *DDD-AAA* > *ADD-DAA* > *DAD-ADA*. Mientras que **A:U** presenta un patrón simétrico *DAD-ADA*, **G:C** e **iG:iC** presentan patrones asimétricos de tipo *ADD-DAA* y *DDA-AAD*, respectivamente. Sin embargo, mediante experimentos de competición, el grupo fue capaz de separar esa contribución entálpica de la cooperatividad quelato intrínseca del sistema. Lo que se observó es que los valores de *EM* de la pareja de patrón simétrico **A:U** pueden llegar a ser varios ordenes de magnitud menores (10<sup>-2</sup>-10<sup>-1</sup> M) que los de las parejas de patrón asimétrico **G:C** e **iG:iC** (10<sup>-2</sup>-10<sup>-3</sup> M). Este hecho tiene un origen

puramente entrópico y se debe al mayor número de grados de libertad que las especies asociadas lineales deben perder para convertirse en especies cíclicas. Al contrario que las parejas **G:C** e **iG:iC**, que solo son complementarias por unión de tipo Watson-Crick, con un ángulo de 90°, la pareja **A:U** puede unirse, entre otros, por un modo de tipo Watson-Crick inverso, que genera una geometría diferente a la requerida para la formación del ciclo.

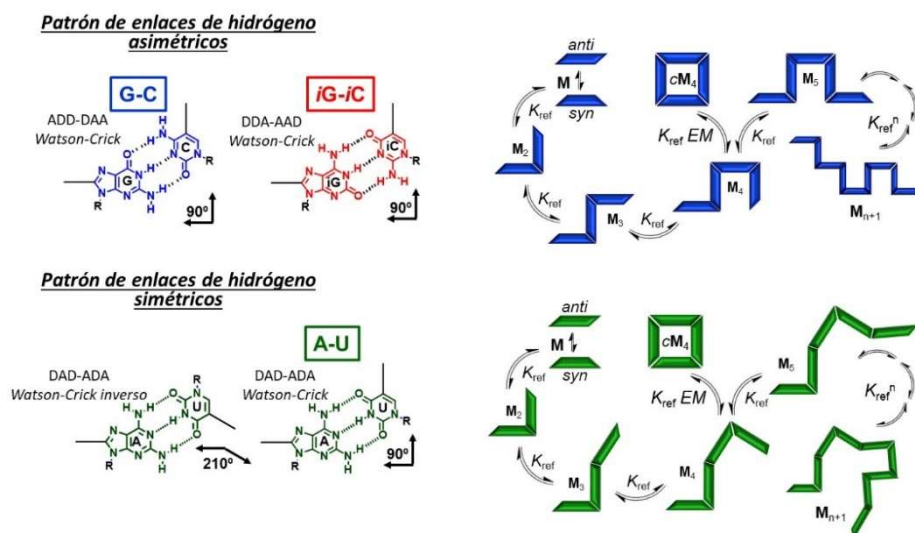


Figura 4.- Patrones de enlaces de hidrógeno simétricos y asimétricos, según el monómero se enlace vía interacciones por enlaces de hidrógeno tipo Watson-Crick o inverso.

En un tercer trabajo publicado recientemente<sup>73</sup> el grupo analizó el efecto de la longitud del bloque central en la cooperatividad quelato del sistema cíclico y determinó cual es el tamaño máximo de ciclo que se puede alcanzar en función de la naturaleza del disolvente. Para ello, basándose en la estructura del monómero **GC**, se modificó la longitud del bloque central introduciendo distintos derivados de oligo(fenilenoetilenos), como muestra la *Figura 5*. Para evaluar cualitativa- y cuantitativamente la estabilidad termodinámica de los distintos macrociclos formados, así como el efecto del tamaño del ciclo en la *EM*, se realizaron medidas dependientes de la concentración, la temperatura y el disolvente, y también ensayos de desnaturalización.<sup>74</sup> Los resultados muestran que a mayor longitud del bloque  $\pi$ -conjugado, menor estabilidad termodinámica del ensamblaje cíclico. Esto no se debe a un factor entálpico, siendo la geometría y tipo de unión en todos los ciclos el mismo (**G:C**), y se comprobó que  $\Delta H$

<sup>73</sup> C. Montoro-García; M. J. Mayoral; R. Chamorro; D. González-Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 129, 15885.

<sup>74</sup> B. J. Frogley; L. J. Wright, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1.

permanece más o menos constante. Se debe en su lugar a factores entrópicos, de nuevo asociado con la pérdida de grados de libertad al producirse la ciclación. Al pasar de una especie abierta a una cerrada, el número de grados de libertad asociados a los movimientos de rotación y torsión de los enlaces  $\sigma$  del monómero se reduce, lo que explica la caída de los valores de  $EM$  de  $10^2$  M para el ciclo con  $n=1$ , a  $10^{-3}$  M para  $n=5$ .

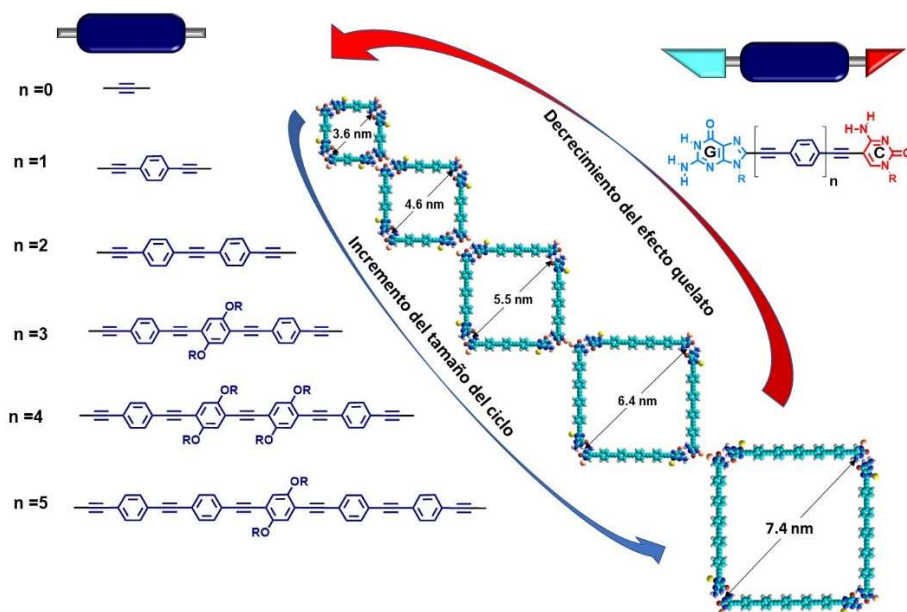


Figura 5.- Tamaño de los tetrámeros formados por monómeros  $GC$  según la longitud del bloque central.

#### 4.- Equilibrio Monómero – Tetrámero – Nanotubo

En el trabajo realizado en la tesis “*Custom-tailored Self-assembled Nanotubes via Hierarchical Coupling of Cooperative Effects*” realizada por Violeta Vázquez González en el grupo, se estudió el uso de la síntesis no covalente para conseguir nanotubos autoensamblados bien definidos a partir del uso de macrociclos tetraméricos como “supramonómeros” (Figura 6). En ella, se consiguió la construcción de dichas estructuras nanotubulares controlando dos procesos cooperativos consecutivos: primero, la ciclótetramerización de los monómeros y posteriormente, la polimerización supramolecular de estos macrociclos.

En dicha tesis en las moléculas objeto de estudio se sustituyeron los grupos ribosas anclados en las bases nucleicas por un anillo aromático sustituido con largas cadenas lipídicas. Este diseño buscaba principalmente su fácil solubilidad en medios apolares y presentar una estructura plana, clave para permitir el apilamiento de los tetrámeros en un proceso posterior al de ciclación (Figura 6).



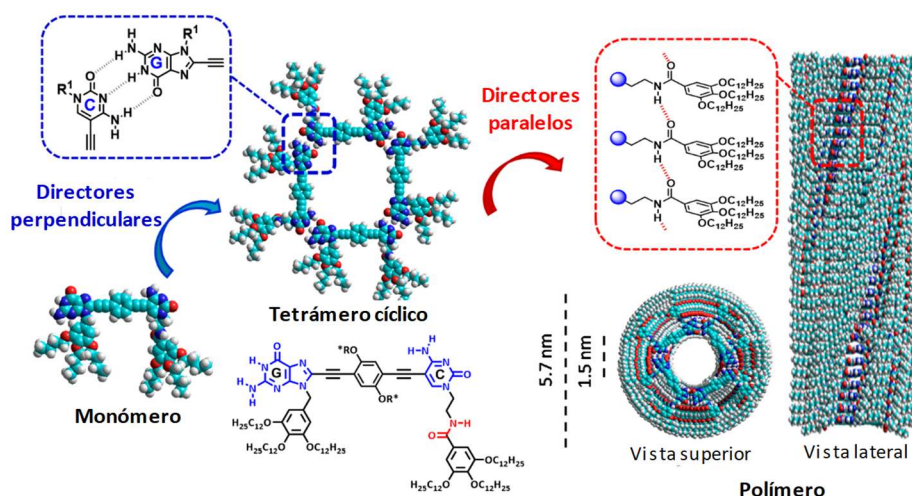


Figura 6.- Proceso de autoensamblaje de los nanotubos por agregación de ciclos tetraméricos formados previamente por interacciones Watson-Crick entre monómeros.

#### 4.1.- Equilibrio Monómero-Tetrámero

La caracterización del equilibrio monómero-tetrámero se realizó a través de diversas técnicas espectroscópicas (ver *Figura 7*) usando como disolvente de polaridad media el THF. Las medidas por  $^1\text{H}$ -RMN (*Figura 7a*) mostraron las típicas señales del enlace de hidrógeno G:C, análogas a las observadas en los estudios descritos en esta misma sección, y permitieron comprobar el equilibrio lento del tetrámero cíclico con la especie monomérica también para esta molécula. Además, se caracterizaron las señales y cambios en los espectros propios de las especies cíclica y monomérica por las habituales técnicas espectroscópicas, CD, UV-vis y emisión (*Figura 7b-d*). Estos datos resultaron ser similares a los obtenidos en el caso de **GC**, poseedor de grupos ribosas, donde la especie cíclica viene marcada por el desplazamiento al rojo de las bandas de absorción (*Figura 7b*) y emisión, además de la disminución en su intensidad en el segundo caso (*Figura 7d*). En cuanto a las medidas de CD, también aparece efecto Cotton con el ciclo tetramérico mientras que el monómero se caracteriza por la nulidad de esta señal. Los datos de estas últimas técnicas se emplearon para realizar los correspondientes cálculos de las fracciones molares de cada una de las especies, así como los valores de las constantes termodinámicas más relevantes del proceso de agregación.

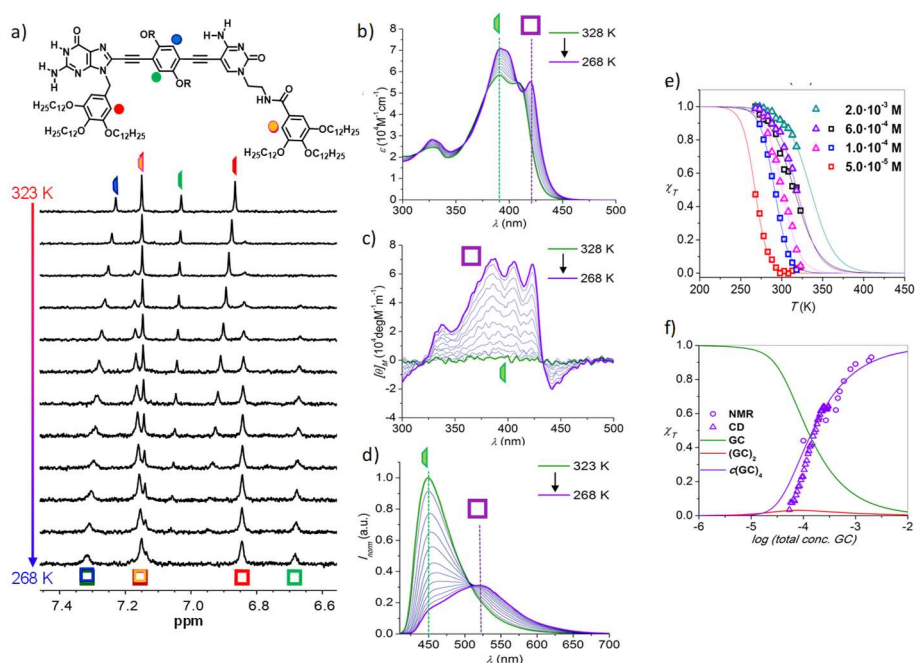
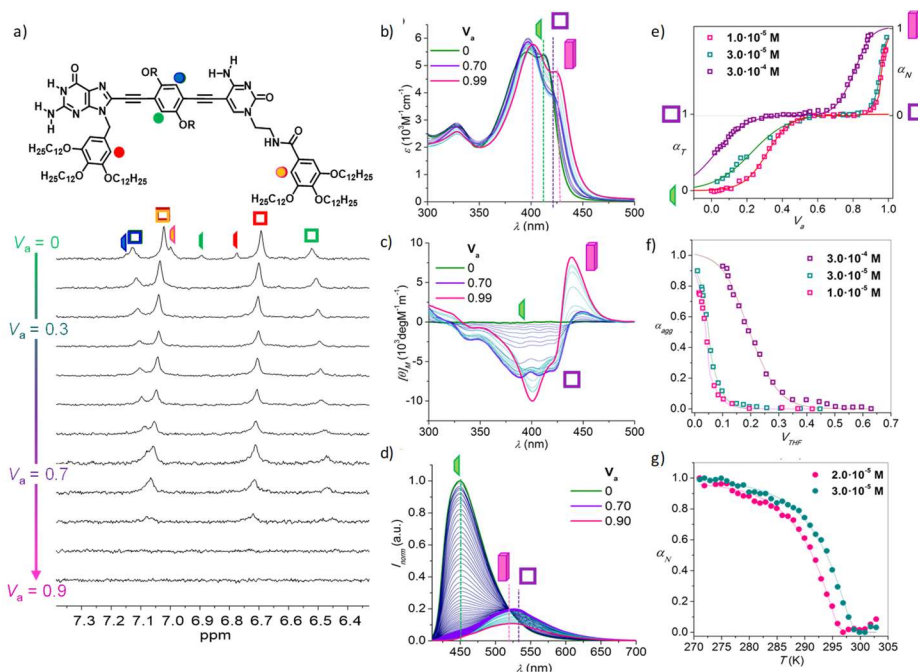


Figura 7.- Estudio del proceso de ciclótetramerización de  $GC^*_{ref}$  a  $1 \cdot 10^{-4}$  M en THF en función de la temperatura por a)  $^1H$ -RMN, b) UV-vis, c) CD y d) fluorescencia; e-f) Representación de la fracción molar de moléculas  $GC^*_{ref}$  asociadas como ciclos ( $\chi_T$ ) calculados para  $^1H$ -RMN (triángulos) o CD (cuadrados) en función de la temperatura a diferentes concentraciones (e) o de la concentración total a 298K (f).

#### 4.2.- Equilibrio Tetrámero-Nanotubo

Tras la caracterización del proceso de macrociclación de los monómeros planos mencionados en los párrafos anteriores, se estudió la polimerización supramolecular de los tetrámeros. Los experimentos se realizaron en una mezcla THF-Heptano, de forma que se favoreciese el apilamiento de los ciclos supramoleculares y la formación de enlaces de hidrógeno entre directores paralelos (y perpendiculares) con el aumento de la proporción de heptano frente a la de THF. De esta manera, se consiguieron seguir, no sólo el proceso de apilamiento de los tetrámeros, sino también el propio proceso de tetramerización, ya que ambos equilibrios tienen lugar de manera separada a proporciones de heptano muy distintas. En la *Figura 8* se muestran ambos procesos de agregación medidos por distintas técnicas donde los cambios que presentan las señales de las 3 especies estudiadas (monómero, ciclo tetramérico, nanotubo) pueden diferenciarse claramente, especialmente en el caso de las medidas de dicroísmo circular. Así, a los cambios en los espectros mencionados para las especies monomérica y tetramérica, hay que añadir un nuevo desplazamiento al rojo de la banda de absorción correspondiente al agregado

nanotubular (línea rosa *Figura 8b*), el desplazamiento al azul (con respecto a la emisión del ciclo, línea morada *Figura 8d*) en la banda de emisión del nanotubo excitando a 380 nm (línea rosa *Figura 8d*) y por último el cambio de la señal en CD (*Figura 8c*), cuyos nuevos máximos para el agregado tubular se sitúan a 430 nm (+) y 399 nm (-). Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN realizados para una proporción de volumen de ciclohexano- $d_{12}$  creciente (*Figura 8a*), indican una mezcla de señales correspondientes a las especies monomérica y cíclica en THF- $d_8$  puro ( $V_a=0$ ), y el ensanchamiento y posterior desaparición de dichas señales al formarse los nanotubos según se incrementa la cantidad de ciclohexano- $d_{12}$ .



**Figura 8.- Estudio de la polimerización supramolecular en función del disolvente. a)** Valoración de una disolución de **GC\*ref** a  $3.0 \cdot 10^{-4}$  M en THF- $d_8$  con una disolución de la misma concentración en una mezcla THF- $d_8$ -ciclohexano- $d_{12}$  0.01:0.99 medida por  $^1\text{H}$ -RMN. Valoraciones de disoluciones de **GC\*ref** a  $3.0 \cdot 10^{-5}$  M en THF con una disolución a la misma concentración medida en b) UV-Vis, c) CD y d) fluorescencia. (e-g) Cambios en los espectros de **GC\*ref** a 429 nm, para varias concentraciones en función de (e,f) el volumen de ciclohexano a 298 K o (g) la temperatura para  $V$  de ciclohexano = 0.99.

Tanto el proceso de polimerización en función del volumen de heptano (*Figura 8f*), como los experimentos de variación de temperatura pudieron ajustarse a los modelos de desnaturalización de Kooverar y Meijer, respectivamente. Estos ajustes permitieron a su vez calcular con precisión las constantes de asociación del proceso, confirmándose la naturaleza cooperativa del mismo.

### 4.3.- Caracterización de los Nanotubos a través de Técnicas de Microscopía

Los nanotubos obtenidos fueron caracterizados por técnicas de microscopía SEM y TEM, cuyas imágenes (Figura 9) permitieron calcular el diámetro de los nanotubos y verificar su correspondencia con los cálculos teóricos. En las imágenes de SEM (Figura 9a) se distinguen regiones fibrilares que al ser observadas a una escala más pequeña por TEM (Figura 9b) resultaron ser agrupamientos de nanotubos. A partir de dichas imágenes se obtuvo una distribución de tamaños centrada en 3.9 nm, que corresponde con la medida calculada a través de modelos de la parte rígida de los nanotubos supramoleculares (Figura 9d). Además, se constató una mayor cantidad de agregados tubulares cuanto mayor tiempo se encontrasen en disolución. Por ello hubo que probar no solo distintos equipos y soportes, sino también optimizar el tiempo adecuado de espera entre la preparación de la solución y la deposición de ésta sobre el soporte. A tiempos muy cortos la cantidad de nanotubos no era suficiente para ser observada por microscopia, mientras que el exceso provocaba la precipitación de los nanotubos, especialmente para disoluciones muy concentradas y con elevada cantidad de heptano.

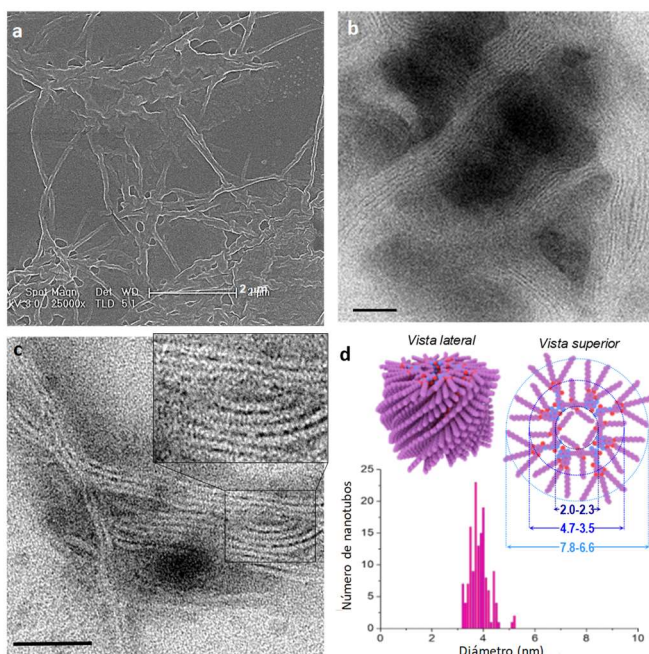


Figura 9- Imágenes de a) SEM y b-c) TEM, obtenidas para una disolución de  $\text{GC}_{\text{ref}} 1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  en THF-Hept 0.01:0.99 depositada tras permanecer 3 días en disolución; d) modelo molecular de la agregación supramolecular y representación del número de nanotubos vs su diámetro medidos en las imágenes de TEM.

## OBJETIVOS y PLANIFICACIÓN

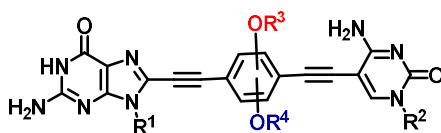
La presente Tesis Doctoral, con título “*Reconocimiento Molecular con Nanoanillos y Nanotubos Autoensamblados*” se desarrollará a lo largo de 3 capítulos claramente diferenciados, pero que persiguen un objetivo común:

---

Utilizar el interior del ciclo, bien en forma de cavidad en sistemas tetraméricos discretos o de poro en sistemas tubulares poliméricos, para reconocer y hospedar selectivamente distintas moléculas y/o nanosistemas en función de su tamaño, forma y naturaleza química.

---

Para ello, una de las claves, que se aplica sobre todo en los dos primeros sub-objetivos, será la de tratar de **obtener una funcionalización interior del ciclo distinta a la exterior**. Los elementos estructurales que componen los monómeros ya han sido descritos en la sección de *Antecedentes*. En esta Tesis todos los monómeros diseñados responden a esta estructura base, que se muestra en el *Esquema 1*.

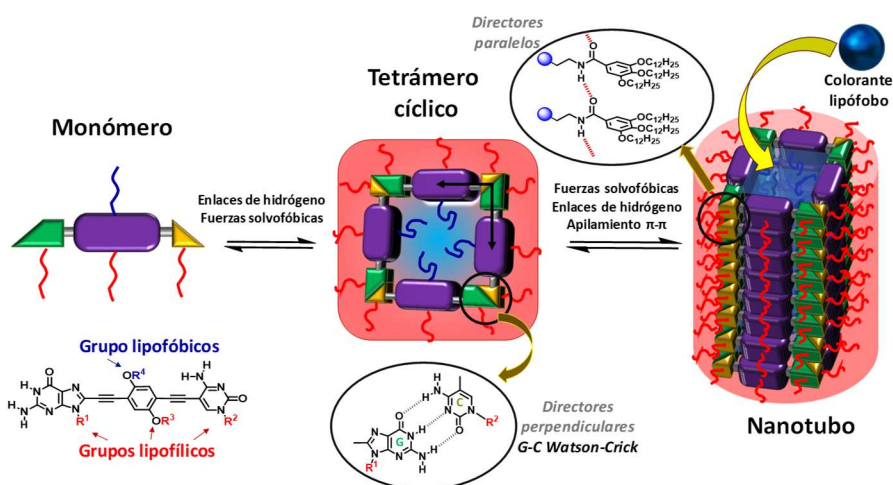


*Esquema 1.-Estructura general de los monómeros sintetizados en esta Tesis.*

Como se ha podido comprobar en el grupo, el uso del par G:C es muy conveniente debido a su elevada constante de asociación y cooperatividad quelato, influenciada, como se ha explicado antes, por la simetría del patrón de enlace de hidrógeno de Watson-Crick *ADD-DAA*. Por este motivo, para esta tesis se han elegido derivados de **guanina y citosina** como bases nucleicas comunes para todos los monómeros a estudiar. Del mismo modo, todos los bloques centrales estarán basados en un simple grupo de **p-fenileno**, conectado linealmente a las bases por grupos etnileno y sustituido, a su vez, por 2 grupos *alcoxi-* (**OR³** y **OR⁴**), que pueden ser de igual o diferente naturaleza en función de los distintos objetivos a alcanzar. Estos grupos, como se verá a continuación, serán aprovechados para introducir *solubilidad* en distintos medios, *anfifilia* en los casos que lo requieran, así como distintos motivos de *reconocimiento* molecular.

## Capítulo 1: Nanotubos Autoensamblados Liposolubles con Poro Hidrofílico

El objetivo principal de este capítulo será el **estudio de procesos de reconocimiento molecular (host-guest) de moléculas polares en el interior de nanotubos supramoleculares en un medio apolar**. La estructura común diseñada para los monómeros se muestra en la *Figura 10*.



*Figura 10.-Proceso de autoensamblaje supramolecular de los monómeros liposolubles en un entorno hidrófobo y solubilización de pigmentos lipófilos en el poro del nanotubo supramolecular.*

La estrategia a seguir consistirá, primeramente, en la **síntesis** de una familia de monómeros donde tanto la guanina como la citosina poseerán, en *N-9* y *N-1* respectivamente, un derivado del ácido gálico trisustituido con cadenas  $C_{12}$ . Las largas cadenas alquílicas aportarán solubilidad en disolventes apolares, mientras que el anillo aromático permitirá que se produzcan interacciones tipo  $\pi$  entre tetrámeros, fortaleciendo su apilamiento para dar lugar a la formación de estructuras tubulares.

Por otro lado, se utilizarán otro tipo de unidades promotoras de autoensamblaje que denominaremos *directores paralelos*. En esta tesis nos centraremos en grupos amida sencillos colocados estratégicamente en la periferia de los monómeros, bien entre la base pirimidínica y el derivado de ácido gálico, o bien en el bloque central. Estos grupos amida, como se ha comprobado con anterioridad en el grupo de investigación, serán responsables de la formación de enlaces de hidrógeno con otros tetrámeros cíclicos, en dirección paralela al crecimiento de los tubos. La influencia de su presencia o ausencia y su posición en el esqueleto del monómero será estudiada para los distintos agregados supramoleculares.



El elemento diferenciador en esta Tesis en comparación con trabajos anteriores del grupo (ver sección de *Antecedentes*) es que el bloque central estará *asimétricamente sustituido por cadenas de distinta naturaleza solvofílica* (grupos  $R^3$  y  $R^4$ ). Con ello, pretendemos introducir otro tipo de fuerzas que pueden influir también en el estado de agregación y en la estructura del autoensamblaje final: las *fuerzas solvofóbicas*. En concreto, se espera estos grupos  $R^3$  y  $R^4$  puedan acomodarse en la estructura final mediante rotación libre de los enlaces *sigma* del esqueleto de *p*-etinileno-fenileno que conecta las bases. En función de su afinidad con el medio exterior (disolvente), tenderán a agruparse en el interior del nanotubo (grupos solvofóbicos  $R^3$ ) o bien disponerse hacia el medio exterior (grupos solvofílicos  $R^4$ ). Utilizaremos cadenas alquílicas como grupos  $R^3$  y cadenas de etilenglicol como grupos  $R^4$ , que tenderán a disponerse hacia el interior en disolventes apolares. Por otro lado, los grupos  $R^1$  anclados a las bases, de naturaleza lipofílica como se ha comentado antes, se orientarán siempre hacia el exterior y proporcionarán solubilidad al agregado formado. De esta forma, esperamos obtener nanotubos, formados por apilamiento de tetrámeros, solubles en entornos apolares y cuyo poro será hidrófilo.

Para el estudio de los procesos de autoensamblaje en disolución se jugará con distintas variables (temperatura, concentración, disolvente), pero siempre se realizarán en entornos mayoritariamente apolares. Dichos estudios se desarrollarán utilizando técnicas espectroscópicas (Absorción, Emisión, CD), resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y por microscopía (TEM, AFM).

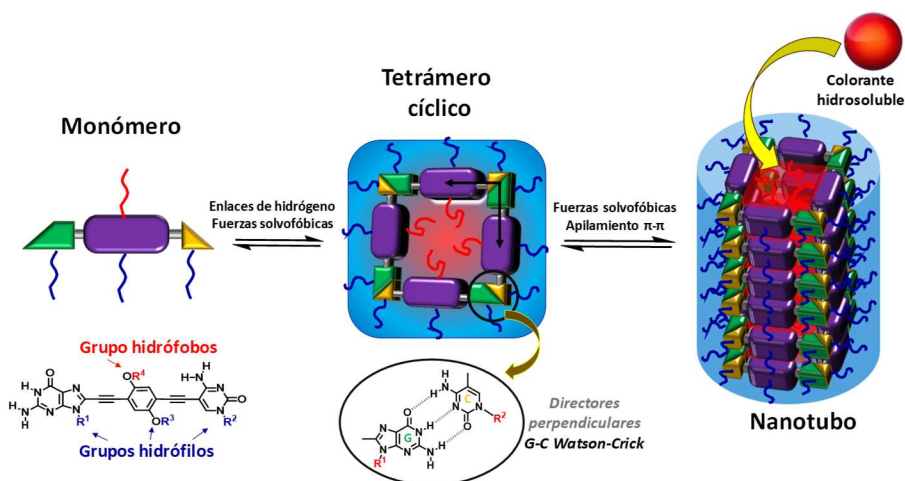
En un paso posterior, podremos estudiar la capacidad de dichos nanotubos para solubilizar y extraer moléculas hidrófilas en un entorno apolar. La mejor manera es utilizar moléculas cromóforas de tamaño compatible con el poro del nanotubo. Si estas moléculas polares, en general poco a nada solubles en medios apolares, sienten afinidad por el interior hidrofílico del tubo, tenderán a hospedarse en él y podremos estudiar su inclusión en función de los cambios espectroscópicos que observemos.

## ***Capítulo 2: Nanotubos Autoensamblados Hidrosolubles con Poro Lipofílico***

Este capítulo tiene como objetivo generar sistemas tubulares con características de solvofilia opuestas a los del *Capítulo 1*, es decir, ***producir nanotubos autoensamblados solubles en medio acuoso con un poro lipofílico, capaces de albergar en su interior moléculas apolares***. Sin embargo, este *Capítulo 2* se puede considerar más ambicioso todavía al poseer un objetivo adicional no abordado

nunca por el grupo de investigación: ***el estudio del autoensamblaje de nuestros monómeros dinucleosídicos en agua***. Se trata, por tanto, de abrir una nueva vía de investigación en la que se estudiarán los procesos de agregación de una serie de monómeros con la misma estructura que la indicada en la *Figura 10*, pero en entornos acuosos.

Para ello se propone sintetizar una batería de monómeros en los que buscaremos su solubilidad en medios acuosos y su capacidad de autoensamblarse a través de interacciones no covalentes para dar lugar a la formación de agregados tubulares. Es de esperar que los enlaces de hidrogeno cobren una menor importancia en agua, puesto que este disolvente puede competir con ellos. Por tanto, estamos obligados a “protegerlos” creando un entorno apolar alrededor de las bases nucleicas. Sin embargo, las fuerzas hidrofóbicas cobrarán mucha importancia en agua, y nos aprovecharemos de ellas para guiar el apilamiento de los tetrámeros.



*Figura 11.- Proceso de autoensamblaje supramolecular de los monómeros hidrosolubles en una solución acuosa y solubilización de pigmentos lipófilos en el poro del nanotubo supramolecular.*

Puesto que se trata de invertir la naturaleza hidrofílica/lipofílica de los distintos grupos alrededor de la estructura del monómero, en este *Capítulo 2* los grupos  $R^1$  solubilizantes serán siempre **grupos hidrofílicos**, si bien en la zona de conexión a las bases en *N*-9 o *N*-1 mantendrá una zona lipofílica, con objeto de “aislar” las interacciones de Watson-Crick del medio acuoso exterior. La parte hidrófila de los grupos  $R^1$ , sin embargo, se encontrará más alejada del cuerpo del monómero y será la que aporte solubilidad al conjunto en entornos acuosos. Por otro lado, los bloques centrales serán muy parecido a los del *Capítulo 1*, y también tendrán un carácter anfifílico gracias a la sustitución asimétrica con los grupos  $R^3$  y  $R^4$ . Sin



embargo, en este caso son los grupos hidrofílicos  $R^3$  los que tenderán a apuntar hacia el medio acuoso exterior, contribuyendo a la solubilidad del nanotubo en agua, mientras que los grupos lipofílico  $R^4$  se agruparán en el interior del poro. El resultado final es que la sección discótica del nanotubo estará dotada de un núcleo fuertemente hidrofóbico que repele el entorno acuoso y promoverá el apilamiento entre tetrámeros, y una corona hidrofílica que, previsiblemente, mantendrá los agregados solubles en agua.

El estudio de los procesos de agregación en entornos acuosos se llevará a cabo siguiendo estrategias análogas a las utilizadas en el *Capítulo 1*, y con las mismas técnicas. Por otro lado, se seleccionarán colorantes lipófilos, altamente insolubles en agua, para el estudio de su inclusión en el interior del poro.

### ***Capítulo 3: Encapsulación Reversible de Nanotubos de Carbono mediante Interacciones Sinérgicas con Nanoanillos Autoensamblados***

En este último capítulo, desarrollado en colaboración con el grupo de Emilio M. Perez de *IMDEA-Nanociencia*, se da un enfoque algo distinto al comentado hasta ahora en los *Capítulos 1 y 2*. Si bien, el objetivo sigue siendo emplear el interior de la cavidad tetramérica para albergar selectivamente especies químicas, en este caso nos centraremos en utilizar **macrociclos discretos**, en lugar de nanotubos autoensamblados, y un tipo de huésped muy diferente: **nanotubos de carbono** (CNTs).

Por tanto, el objetivo principal es conseguir **dispersar nanotubos de carbono individuales en disolventes orgánicos, a través de la interacción del interior de los tetrámeros cíclicos con la pared del nanotubo de carbono**, tal y como se muestra en la *Figura 12*.

Puesto que no es necesario, ni deseado, el autoensamblaje de los ciclos tetraméricos en agregados mayores (nanotubos) ambas bases poseerán en este caso grupos ribosa voluminosos que impida su apilamiento. La ribosa no solo aportará el impedimento estérico requerido, pudiéndose además sustituir sus alcoholes por largas cadenas que aportarán solubilidad al conjunto; sino que también poseerá varios centros quirales que aportarán al conjunto de señal dicroica. Por otro lado, el bloque central estará simétricamente sustituido por grupos de anclaje (grupos  $R$ ) que favorezcan la interacción de nuestros agregados con la superficie de los CNTs.

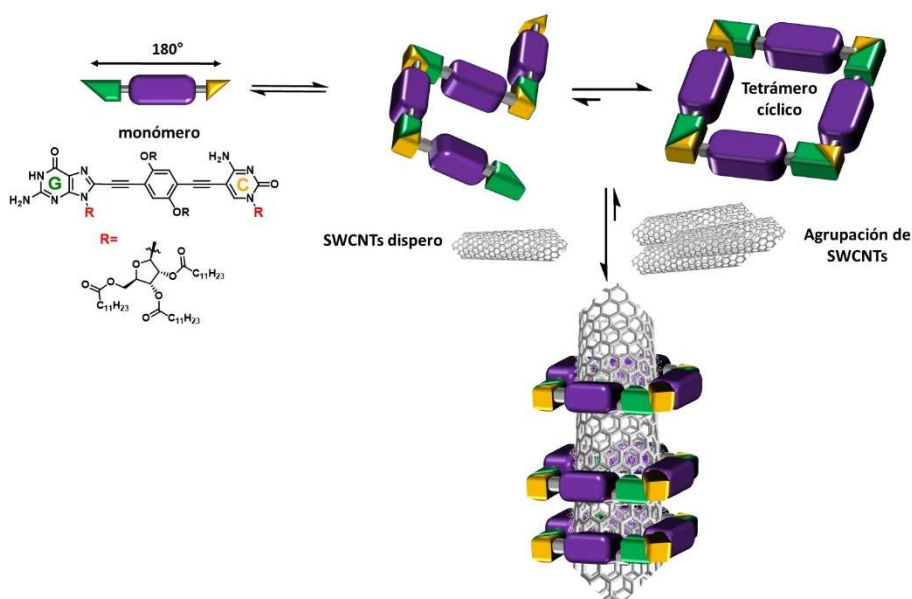


Figura 12.- Equilibrios entre el monómero, el agregado supramolecular tetramérico abierto, el tetramérico cíclico y entre éste libre o asociado a SWCNTs.

El reto de este proyecto será tratar de optimizar las interacciones monómero-CNT de forma que este se disperse eficientemente solo cuando se encuentra totalmente “abrazado” por los cuatro monómeros en la estructura de tetramero cíclico. De esta forma, pretendemos que se dispersen nanotubos de carbono individuales, y no en forma de racimos (*bundles*), contribuyendo a una mayor calidad de las dispersiones que la obtenidas por otros autores con moléculas sencillas o con polímeros que se enrollan a las paredes del CNT.

Tras sintetizar el monómero deseado, se pondrá en contacto con suspensiones de nanotubos de carbono de diámetro apropiado en disolventes orgánicos, y se estudiará el tipo de interacción de ambos según distintas variables. Estos experimentos se desarrollarán siempre en disolución y utilizando diversas técnicas: análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía Ramman, UV-Visible, fluorescencia, dicroísmo circular, microscopía,...

# **CAPÍTULO 1:**

## **Nanotubos Autoensamblados Liposolubles con Poro Hidrofílico**

En este capítulo, como ya se ha explicado en el apartado de *Objetivos*, buscamos la obtención de monómeros solubles en disolvente orgánicos, que puedan autoensamblarse a través de interacciones no covalentes para dar lugar a la formación de agregados tubulares. Además, a través del uso de bloques centrales anfífilos, los agregados tubulares tendrán un recubrimiento interior hidrófilo capaz, en principio, de albergar moléculas polares en un entorno apolar.

## 1.1. Síntesis de los Monómeros

La síntesis de los distintos bloques centrales funcionalizados y halogenados, así como los derivados de bases nucleicas etiniladas, será explicada por separado en cada capítulo. El acoplamiento final entre estos componentes para obtener el monómero objetivo se realizará siempre a través de una reacción de Sonogashira en las condiciones indicadas en cada caso.

### 1.1.1 Diseño Estructural y Sintético de los Monómeros

Los elementos estructurales que componen los monómeros que se autoensamblarán para dar lugar a ciclos tetaméricos supramoleculares, y éstos a su vez a estructuras tubulares, ya se ha descrito en la sección de *Antecedentes y Objetivos*. En ella, se ha indicado cómo todos nuestros monómeros están compuestos por un bloque central rígido  $\pi$ -conjugado, unido a dos derivados de bases nucleicas a través de unidades de etinilo formando un ángulo de  $180^\circ$ . En este capítulo todos los monómeros sintetizados tienen la estructura mostrada en la *Figura 1.1*.

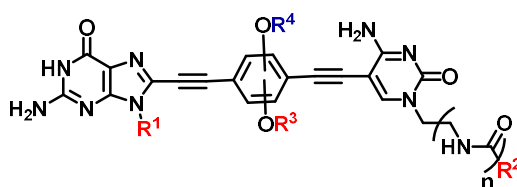


Figura 1.1.- Estructura general de los monómeros objetivo de este capítulo.

### **Bloques centrales**

En este trabajo, todos los bloques centrales estarán basados en un anillo de benceno disustituido asimétricamente por cadenas de distinta naturaleza y carácter solvofílico, así como longitudes variables ( $R^3$ ,  $R^4$ ). El objetivo final será la obtención de un bloque central anfílico donde las cadenas puedan orientarse hacia el interior o el exterior del poro del nanotubo autoensamblado final, en función de su afinidad con el entorno que le rodee.

### ***Derivados de bases nucleicas***

En secciones previas se ha hablado del uso de derivados de bases nucleicas como directores del autoensamblaje a través de enlaces de hidrógeno de los monómeros finales, por ser poseedores de grupos dadores y aceptores de hidrógeno. Como se ha dicho en los *Antecedentes*, numerosos ensayos realizados con los distintos pares de bases (G:C, A:U, iG:iC) han indicado que el patrón de enlaces de hidrógeno, entre otras causas, provoca que el par G:C (o iG:iC) posea las constantes de asociación y cooperatividad quelato mayores de todas las posibles combinaciones. Por este motivo para esta tesis se han elegido derivados de guanina y citosina como bases nucleicas comunes para todos los monómeros a estudiar.

En este capítulo las bases nucleicas sintetizadas tienen ambas el mismo tipo de sustituyente **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>**, en *N*-9 para la G y en *N*-1 para la C. Se trata de un anillo aromático (derivado del ácido gálico) con 3 cadenas alquílicas de longitud C<sub>12</sub>. El objetivo de usar este grupo es, por un lado, que las largas cadenas alquílicas favorezcan la solubilidad en compuestos orgánicos, y por otro, que el anillo aromático fortalezca el autoensamblaje de los tetrámeros en futuros nanotubos supramoleculares, a través de interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$ .

### ***Directores paralelos***

La influencia de la inclusión o no de directores paralelos (en este trabajo siempre se tratará de un grupo amida) en la estructura del monómero se estudiará según estos grupos se encuentren anclados a la base pirimidínica ( $n = 0,1$ ; ver *Figura 1.1*) y/o al bloque central.

Para poder estudiar la influencia de cada uno de estos factores, se plantea la síntesis de una batería de monómeros (*Figura 1.2*), donde se vaya variando cada una de las características que creemos podría influir en el comportamiento final de la molécula.

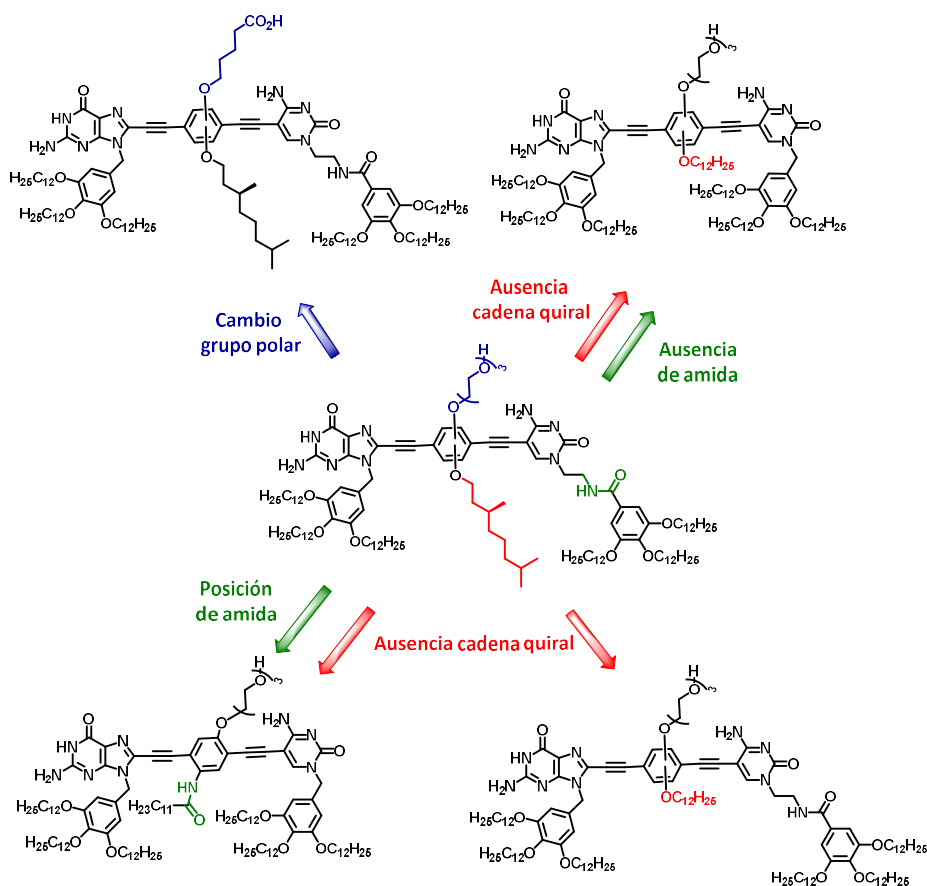


Figura 1.2.- Familia de monómeros objetivo de este capítulo y relación de las partes de su estructura cambiadas con respecto a la estructura central.

La ruta sintética que utilizaremos es modular. Esto significa que se obtendrán por separado el bloque central y los derivados de bases nucleicas, y posteriormente se acoplarán a través de dos reacciones consecutivas de acoplamiento cruzado entre haloarenos y grupos etinilos terminales (Figura 1.3). El investigador japonés Sonogashira, junto con Tohda y Hagihara demostraron la posibilidad de realizar esta reacción a temperatura moderada usando una fuente de paladio como catalizador, concretamente  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , junto con una pequeña cantidad de co-catalizador (CuI) en presencia de una amina.<sup>75</sup>

<sup>75</sup> K. Sonogashira; Y. Tohda; N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

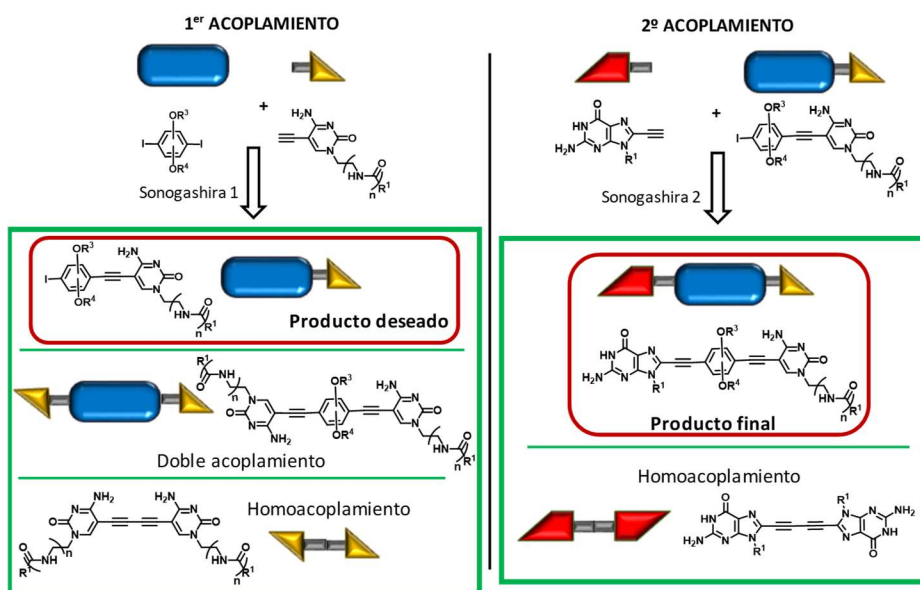


Figura 1.3.- Esquema general de los acoplamientos cruzados consecutivos y sus posibles productos.

Trabajos previos en el grupo llevaron a concluir que resultaba mucho más eficiente colocar el espaciador etinilo en los derivados de bases nucleicas y hacerlos reaccionar con el bloque central dihalogenado. Con este procedimiento únicamente se identifican como subproductos no deseados el resultado del doble acoplamiento de la base nucleica con el bloque dihalogenado durante la primera reacción de Sonogashira (monómero simétrico) y el homo-acoplamiento de las bases en ambas reacciones. Además, la aparición de estos subproductos puede ser más o menos controlada a través de la estequiometría y las condiciones de la reacción, y su separación del monómero deseado resulta bastante sencilla.

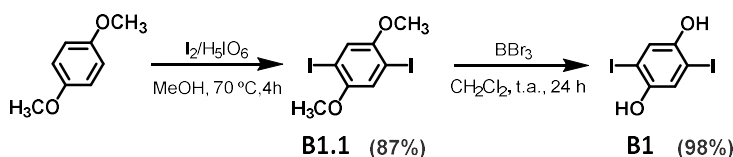
### 1.1.2. Procesos Sintéticos

#### -BLOQUES CENTRALES

En este capítulo se explicará la síntesis de la mayor parte de los bloques centrales, por ser comunes para los monómeros sintetizados en el *Capítulo 1* y *2* de la presente Tesis Doctoral.

Inicialmente, las rutas para conseguir los bloques centrales deseados comenzaban con la alquilación de la hidroquinona comercial para a continuación realizar la yodación en las posiciones 2 y 5 del producto alquilado. Sin embargo, a medida que aumentaba la diversidad y complejidad de los grupos periféricos introducidos, los procesos de yodación resultaron ser menos eficaces, obteniéndose

rendimientos muy bajos y una purificación de los productos tediosa y en algunos casos imposible de llevar a cabo. En un intento por resolver estos problemas se probaron distintos protocolos de halogenación del bloque alquilado, (yodo/ácido yódico ( $I_2/HIO_3$ ), N-yodosuccinimida (NIS), cloruro de yodo (ICl), N-bromosuccinimida (NBS), ...), pero los resultados no fueron satisfactorios. Este motivo, junto con la idea de tratar de conseguir una ruta más convergente, llevó a la síntesis de un bloque común de hidroquinona yodada en las posiciones 2 y 5 (**B1**), obtenida con altos rendimientos y una gran rapidez.<sup>76</sup> En el *Esquema 1.1* se muestra la ruta de 2 pasos seguida para la síntesis de **B1**. El 1,4-dimetoxibenceno es yodado en las posiciones 2 y 5 con un buen rendimiento y un fácil tratamiento, usando un oxiácido en un alto estado de oxidación (ácido periódico) en metanol. A continuación, se desprotegen los alcoholes eliminando los metilos a través de una hidrólisis con  $BBr_3$ , consiguiéndose el producto **B1** cuantitativamente.



*Esquema 1.1.- Síntesis del bloque central común B1.*

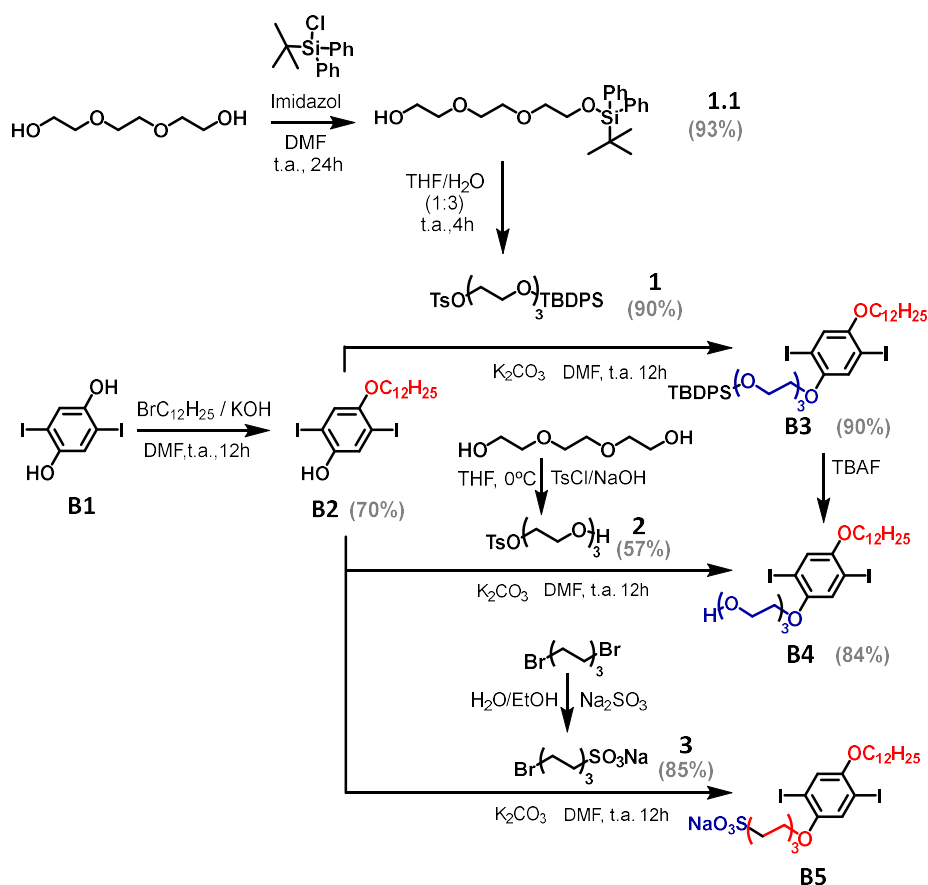
A partir de **B1** se puede llegar a toda una batería de bloques finales por alquilación de los grupos hidroxilo libres con las cadenas deseadas como se indica a continuación.

#### Bloques centrales anfifílicos sin directores paralelos

Inicialmente se eligió como cadena liposoluble común para todos los bloques centrales el grupo dodecano, de modo que se favoreciese la solubilidad en disolventes orgánicos. El bloque **B1** se monoalquiló con el correspondiente 1-bromododecano comercial, usando hidróxido potásico en exceso como base necesaria para desprotonar los alcoholes de la hidroquinona yodada. Para que la reacción de alquilación se dé mayoritariamente en uno de los grupos hidroxilo (**B2**) se recurre a utilizar un gran exceso de **B1**, y tras seguir cuidadosamente la reacción se separa del correspondiente producto no deseado dialquilado con un rendimiento moderado (*Esquema 1.2*).

<sup>76</sup> a) L. Zibiao; T. Beng Hoon, *Dyes and Pigments* **2012**, 94, 88.; b) T. Shiraki; S. Haraguchi; Y. Tsuchiya; S. Shinkai, *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1434.





Esquema 1.2.- Síntesis de los bloques centrales anfífilicos sin directores paralelos **B3**, **B4** y **B5**.

A partir de aquí y buscando conseguir un bloque central anfílico, se comenzó introduciendo cadenas derivadas del propilenglicol con el grupo alcohol terminal protegido con el grupo *terc*-butildifenilsilano (TBDPS).<sup>77</sup> Esta cadena se sintetizó previamente mediante protección de uno de los grupos hidroxilo con TBDPSCl y posterior introducción de un grupo tosilo (Ts) en el otro extremo de la cadena, que actuará como grupo saliente en la reacción de alquilación que dará el bloque **B3**. Una vez sintetizado el monómero completo se desprotegería el alcohol del bloque central como paso final para la obtención de la molécula objetivo. Sin embargo, aunque las pruebas iniciales con el bloque **B3** no daban problema alguno en la reacción de desprotección, una vez sintetizado el monómero con este bloque fue imposible eliminar el grupo protector para dejar libre el alcohol. Por este motivo y debido a que las pruebas de acoplamiento con el bloque **B4** (obtenido a partir de la desprotección de **B3**) fueron exitosas, se decidió sintetizar

<sup>77</sup> C. Zhang; H. Schlaad; A. Dieter Schlüter, *J. Pol. Sci. Part A* **2003**, 2879.

el bloque **B4** mediante la reacción de alquilación de **B2** y el derivado monotosilado **2** (*Esquema 1.2*).

Para incrementar la posible hidrofilia del poro del nanotubo supramolecular objetivo, se sintetizó el bloque **B5**, poseedor de una cadena con un grupo sulfato terminal. La síntesis de dicha cadena se realizó a través de la sustitución de uno de los bromuros del reactivo comercial 1,6-dibromohexano, con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> en un medio prótico (EtOH/H<sub>2</sub>O) para dar lugar a **3**, que posteriormente se acopló a **B2** mediante una reacción de Williamson.<sup>78</sup> Sin embargo, a pesar de realizar múltiples esfuerzos, el acoplamiento del bloque **B5** con el correspondiente derivado de etinil-citosina a través de reacciones de Sonogashira fue totalmente infructuoso.

Estudios realizados en paralelo en el grupo, pusieron de manifiesto la enorme utilidad de usar técnicas como el dicroísmo circular (CD) para el estudio de los procesos de agregación de los monómeros finales. Para que el efecto Cotton se produzca, es necesario que nuestro compuesto tenga al menos un centro quiral que le proporcione esa señal dicroica. Por este motivo se optó por introducir en los bloques centrales una cadena poseedora de un carbono quiral como cadena lipófila en lugar del dodecano usado hasta ahora. La síntesis del bloque **B6**, común en la ruta para la obtención de otros bloques centrales, se realizó de manera análoga a la indicada para **B2**, con la única salvedad de usar como cadena alquílica el (S)-1-bromo-3,7-dimetiloctano (**4**). A esta cadena se llegó por reducción del doble enlace del correspondiente producto comercial usando un catalizador de Pd sobre C al 10% (*Esquema 1.3*).

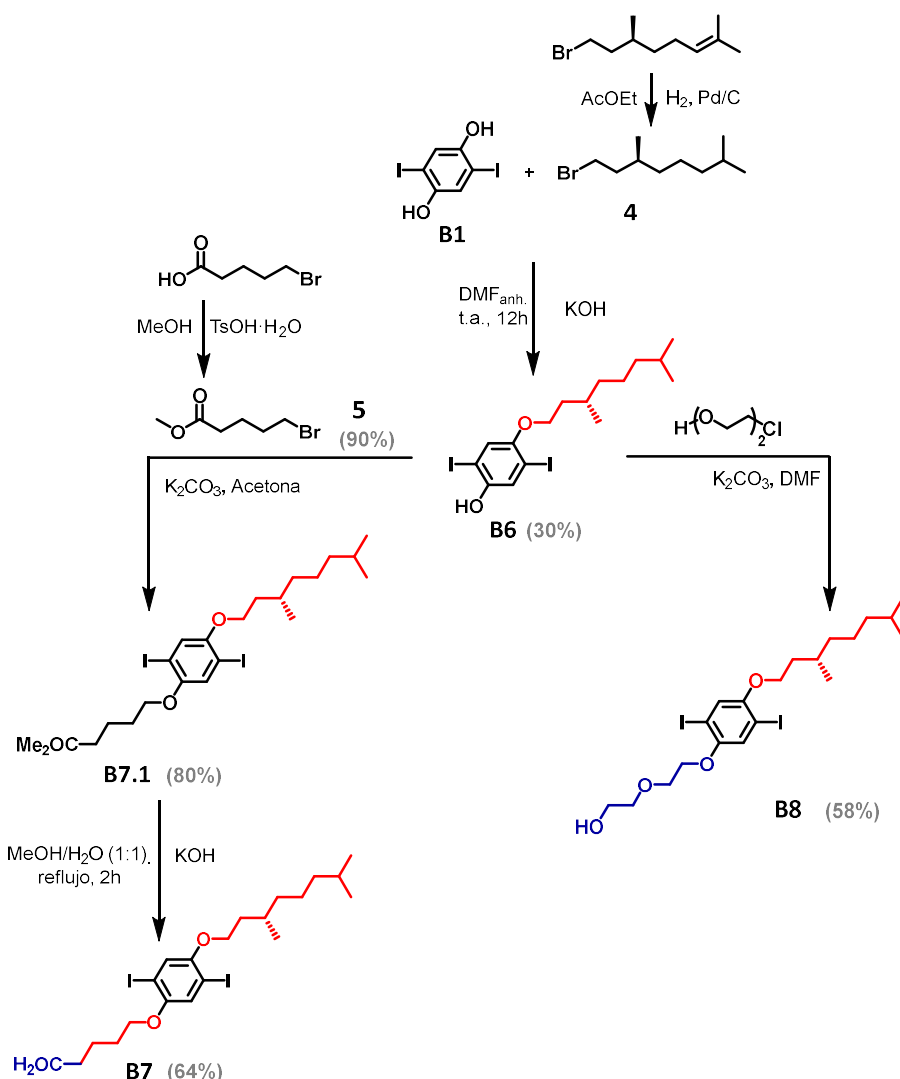
A partir de **B6** se sintetizaron dos bloques centrales anfifílicos cuya diferencia radica en la distinta naturaleza de sus cadenas hidrofílicas. Debido a los problemas encontrados asociación con SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, se decidió utilizar otro tipo de grupo iónico como es el ácido carboxílico. A **B7** se llega a través de la correspondiente alquilación del alcohol libre del anillo **B6** con el bromoderivado **5**,<sup>79</sup> seguido de la hidrólisis en medio básico del éster **7.1** para conseguir el ácido como grupo funcional terminal. La existencia de este grupo permitirá estudiar cómo afecta el estado aniónico o neutro de la cadena, en función del pH del entorno, al estado de agregación y las propiedades del monómero final. Del mismo modo, la obtención de **B8** por alquilación de **B6** con el cloruro comercial, se produjo con un rendimiento moderado a pesar de ser análogo al bloque **B4** del que se consigue un mayor

---

<sup>78</sup> L. Sheng; T. Higashihara; M. Ueda; T. Hayakaw, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2014**, 52, 21.

<sup>79</sup> N. Junya; M. Yoshimasa; K. Nobuhiro, *Org. Lett.* **2015**, 17, 138.

rendimiento, posiblemente debido al mejor carácter como grupo saliente del tosilo frente al cloruro.

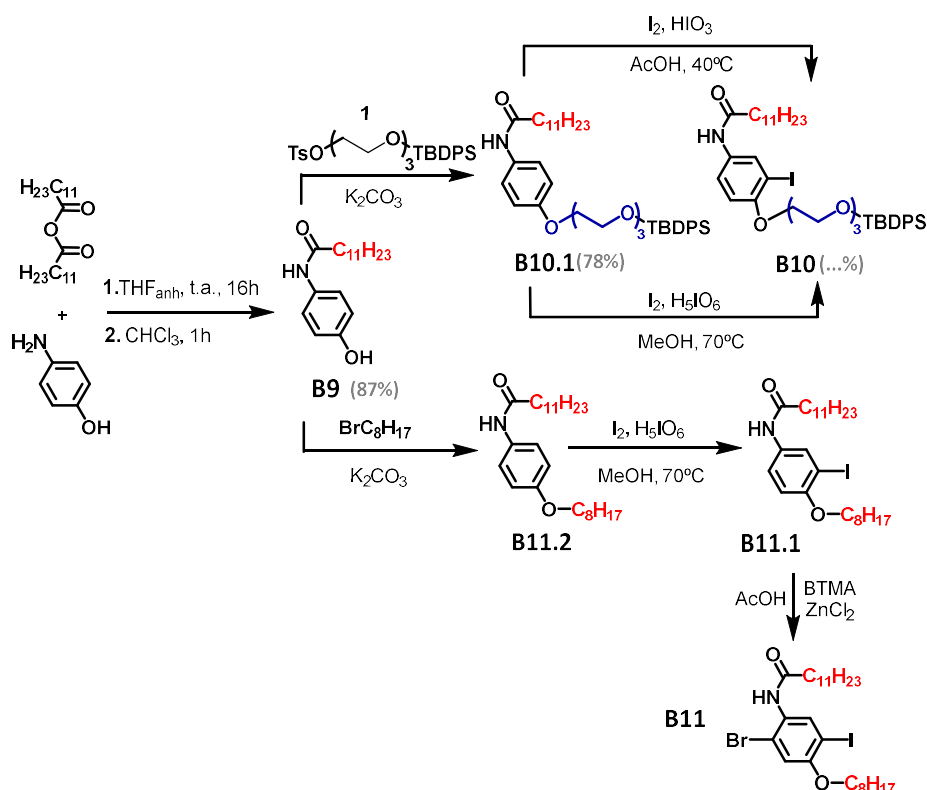


Esquema 1.3.- Ruta sintética seguida para la obtención de los bloques centrales anfifílicos quirales **B7** y **B8**.

### Bloques centrales anfifílicos con directores paralelos

En los objetivos se ha indicado la posible necesidad de introducir un grupo amida en distintas posiciones relativas del monómero final como director paralelo del autoensamblaje. Para poder estudiar la importancia de la presencia o ausencia de este grupo, así como de su posición en el bloque central y/o en una o varias de las bases nucleicas, en los procesos de agregación supramoleculares de los monómeros finales, se ha tratado de introducir un grupo amida entre el anillo

aromático y la cadena lipofílica del bloque central. En el *Esquema 1.4* se muestra cómo se desarrolló un primer intento de síntesis.



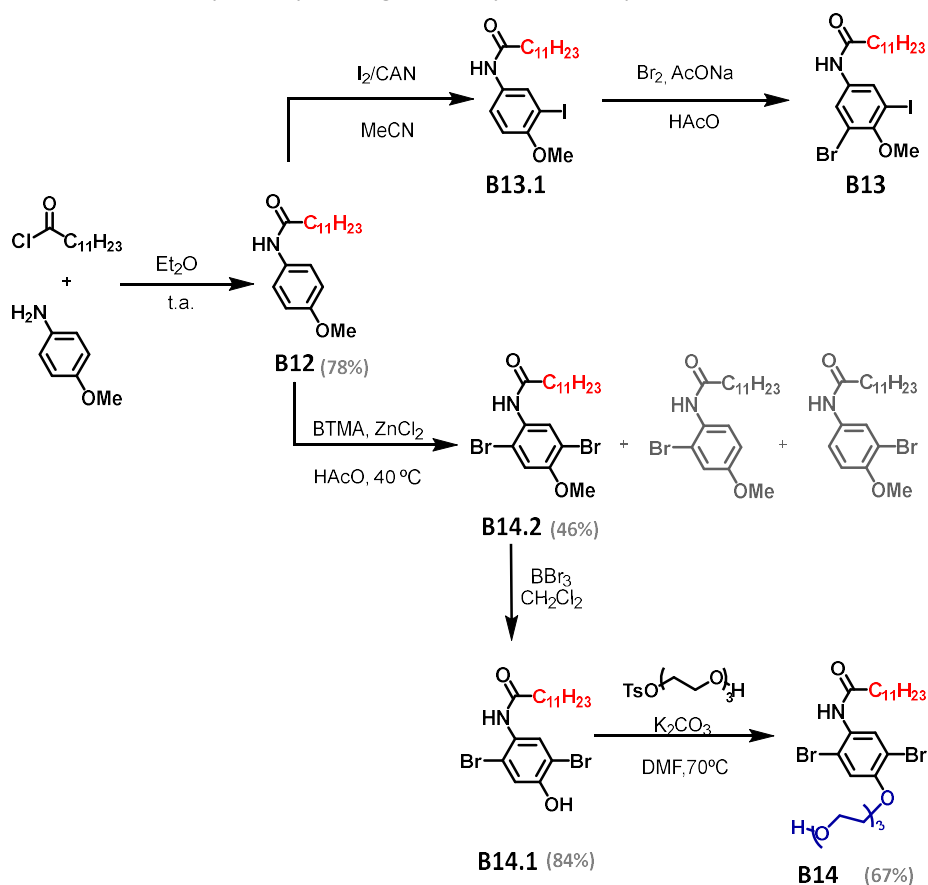
*Esquema 1.4.- Ruta sintética ensayada para la obtención del bloque central poseedor de un director paralelo **B11**.*

La estrategia seguida para conseguir el producto final comenzó con la generación del grupo amida a través de la reacción de la 4-hidroxianilina comercial con el anhídrido dodecanoico para dar lugar al producto **B9**.<sup>80</sup> A continuación, se alquiló el hidroxilo del anillo de benceno con el tosilato **1** para proporcionar **B10.1**, usando el mismo procedimiento indicado para el bloque **B3**. Por último, trató de realizarse la halogenación en las posiciones 2 y 5 del bloque central sin ningún éxito. A pesar de probar múltiples agentes de yodación ( $\text{NIS}$ ,  $\text{ICl}$ ,  $\text{I}_2/\text{CAN}$ ,  $\text{I}_2/\text{H}_5\text{IO}_6$ ,  $\text{I}_2/\text{HIO}_3$ ) y condiciones, el único producto al que se consiguió llegar fue al monoyodado en posición *orto*- al éter (**B10**).

Con el objetivo de tratar de yodar ambas posiciones (*orto*- a la amida y al éter), se sintetizó otro bloque central (**B11.2**) con dos cadenas hidrófobas. Sin embargo, al realizar la yodación de nuevo se obtiene únicamente el producto monoyodado

<sup>80</sup> N. Takahashi; T. Ohba; T. Yamauchi; K. Higashiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6089.

análogo a **B10**. Los ensayos de halogenación realizados posteriormente (*Esquema 1.5*) aportaron un nuevo método de bromación capaz de introducir átomos de bromo en la posición contigua a la amida, como se explicará a continuación. Este método fue el empleado para llegar al bloque **B11** (*Esquema 1.4*).



*Esquema 1.5.- Síntesis del bloque central anfifílico poseedor de un grupo director paralelo B14.*

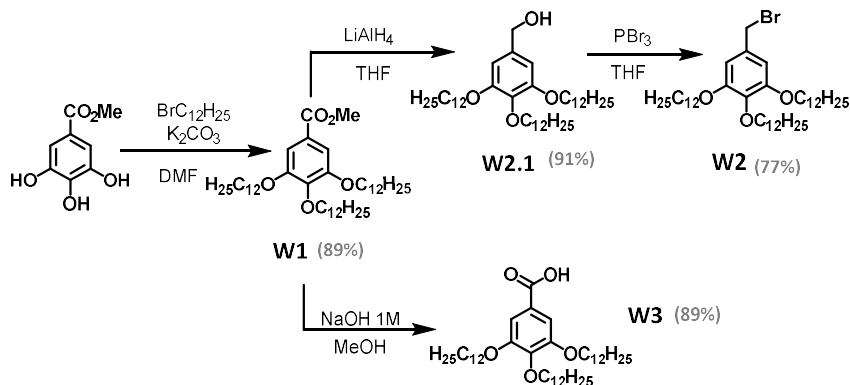
Por último, se ensayó otra ruta en la que se retrasó la introducción de la cadena hidrófila hasta el último paso (*Esquema 1.5*). De nuevo se comenzó con la formación de la amida a partir de la reacción de la 4-metoxianilina con el cloruro de dodecanoilo para conseguir **B12**. Este producto fue sometido, igual que hiciésemos anteriormente, a toda una batería de reacciones de halogenación. De todas las yodaciones probadas la única que dio resultado ( $\text{I}_2/\text{CAN}$ ) proporcionó el producto monoyodado en *orto*- al éter. A partir de este producto trató de conseguirse el compuesto dihalogenado con un bromo en *orto*- a la amida usando

para ello Br<sub>2</sub> y AcONa.<sup>81</sup> Sin embargo, una vez más el proceso de halogenación se produjo en *orto*- al grupo metoxi (**B13**).

La reacción de bromación de **B12** con el bromuro de trimetilbencilamonio (BTMA) en presencia de ZnCl<sub>2</sub>, originó una mezcla de productos con distintos niveles de bromación. Sin embargo, esta mezcla es relativamente fácil de separar, y entre ellos puede extraerse el producto deseado dibromado en las posiciones 2 y 5, con un rendimiento suficiente para poder continuar con la síntesis. Por último, **B14** se obtuvo con la introducción de la cadena glicólica **2** por alquilación del hidroxilo de **B14.1**, tras ser desprotegido con BBr<sub>3</sub> en la reacción anterior.

### -BASES NUCLEICAS

Los sustituyentes **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> anclados en la posición *N*-1 de la base pirimidínica, y *N*-9 de la base púrica, son los mismos para todos los monómeros sintetizados en este capítulo. Según la base nucleica a la que se acoplen, el precursor posee un buen grupo saliente, como es el bromuro **W2**, o un ácido (**W3**) con el que poder generar amidas, como se indicará posteriormente. En ambos casos fue necesario llegar primero al compuesto **W1** común en ambas rutas (*Esquema 1.6*). Para conseguir **W1** se alquilaron los tres grupos alcohol del producto comercial, 3,4,5-trihidroxibenzoato de metilo, con el correspondiente bromuro de dodecildecano, usando como base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A partir de **W1**, **W2** se obtuvo por reducción del éster con hidruro de litio y aluminio para generar **W2.1**, seguido de la sustitución del alcohol por bromuro. Por otro lado, por hidrólisis del grupo éster de **W1** se llegó al derivado ácido **W3**, a partir del cual se formó *in situ* el cloruro de ácido que se consumió directamente en la siguiente reacción como se indica posteriormente.



*Esquema 1.6.- Obtención de los sustituyentes de las bases nucleicas **W2** y **W3**.*

<sup>81</sup> E. C. Taylor; D. Kuhnt; Z. Y. Chang, *J. Org. Chem.* **1991**, 54, 6937.

### ***Derivados de citosina***

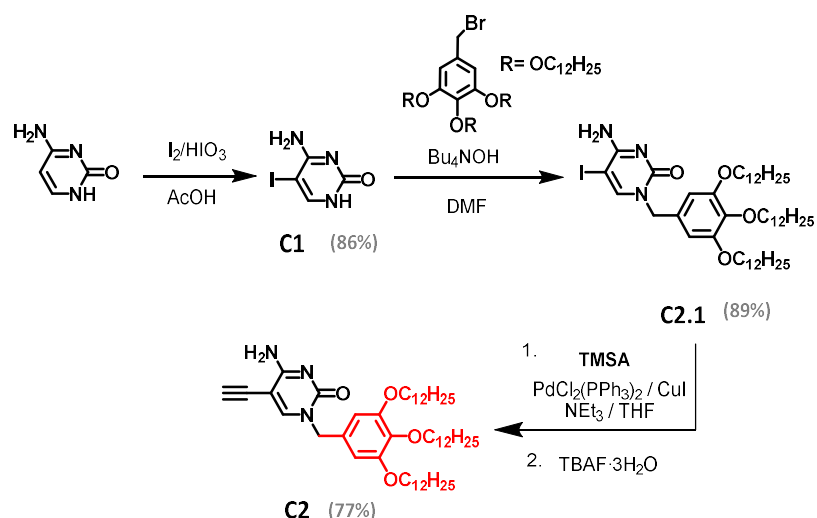
Trabajos previos en el grupo han permitido optimizar la ruta para la síntesis de derivados de citosina. En un principio trató de conseguirse una ruta más convergente, de modo que se llegase a un derivado común para todas las citosinas que fueran a sintetizarse, yodando primero la posición 5 para, a continuación, introducir a través de una Sonogashira el grupo etinilo. De este modo únicamente quedaría la alquilación para llegar a los productos finales. Sin embargo, una vez conseguido el producto yodado fue imposible hacerlo reaccionar por Sonogashira, posiblemente debido a una desactivación de los complejos de Pd catalítico con intervención del *N*-1, como se ha descrito para el derivado de guanina.<sup>82</sup> Por ello, la ruta optimizada, que se desarrolla con más detalle a continuación, comienza por la yodación de manera selectiva en la posición 5, seguida de la reacción de alquilación con el grupo **R<sup>2</sup>** elegido en cada caso, para concluir con la introducción del grupo etinilo.

En este capítulo se han sintetizado dos derivados distintos de citosina poseedores de un areno trisustituido con cadenas C<sub>12</sub> (**W2**). La única diferencia entre ambas es la inclusión o no de un grupo amida previo al grupo trialcoxiareno.

La síntesis de todos los derivados de citosina comienza con la yodación de la citosina comercial. Aunque inicialmente se trató de optimizar este paso a través de distintos métodos de yodación, finalmente los mejores resultados se obtuvieron en presencia de I<sub>2</sub> y HIO<sub>3</sub>. Con este procedimiento se preparó **C1**, producto yodado en la posición 5 y común para todas las rutas de síntesis, con un rendimiento cercano a cuantitativo, cuyo único tratamiento pasa por neutralizar y filtrar el producto **C1** una vez concluida la reacción. Este compuesto se sometió a una reacción de alquilación usando el grupo **W2** sintetizado previamente, empleando como base Bu<sub>4</sub>NOH por ser el método que mejores rendimientos ha dado y cuya purificación es más sencilla. Finalmente, el producto **C2.2** se sometió a una reacción de Sonogashira en presencia de TMSA y seguidamente se desprotegió con TBAF para conseguir el derivado final **C2** con el grupo etinilo libre con buenos rendimientos (*Esquema 1.7*).

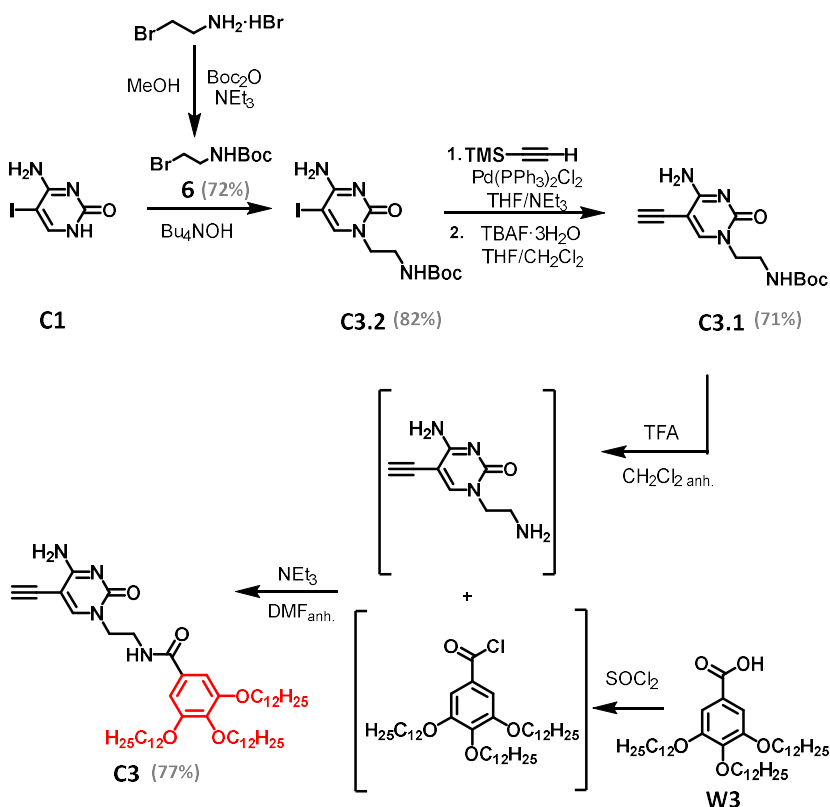
---

<sup>82</sup> a) E. C. Western; K.H.Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6378; b) A. Collier; G. K. Wagner, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4526; c) A. Collier; G. K. Wagner, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 3713.



Esquema 1.7.- Ruta sintética para la obtención del producto derivado de la citosina **C2**.

A continuación, se sintetizó la correspondiente **C** con un grupo amida intercalado entre la posición N-1 y el **W3** (Esquema 1.8).



Esquema 1.8.- Síntesis del derivado de citosina poseedor de un director paralelo **C3**.



Tras proteger la amina de la 2-bromoetilamina con un grupo Boc para dar lugar al compuesto **6**,<sup>83</sup> ésta se introdujo en la posición *N*-1 de la yodo-citosina **C1** a través de una reacción de alquilación en la que se usó Bu<sub>4</sub>NOH como base. Seguidamente se hizo reaccionar con TMSA, en presencia de un catalizador de Pd (II) y CuI en un medio desoxigenado, para tras desproteger el triple enlace con TBAF obtener el compuesto **C3.1** con el grupo etinilo libre. Por último, el producto final **C3** se consiguió a través de la reacción de condensación de la amina libre de **C3.1**, desprotegida *in situ* con un exceso de TFA, y el cloruro de ácido generado por reacción de **W3** en presencia de cloruro de tionilo.

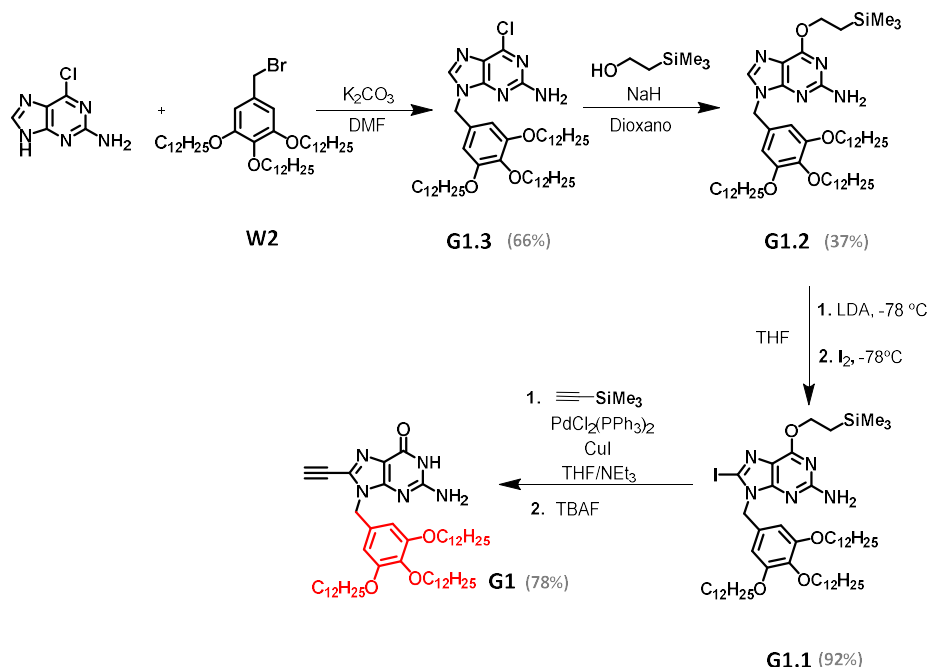
### ***Derivados de guanina***

Al igual que en la síntesis de los derivados de citosina, en este caso nuestro grupo también llevó a cabo numerosas pruebas para poner a punto la ruta de los derivados de guanina. Debido a la escasa solubilidad de la guanina, todas las rutas para obtener sus derivados se realizan partiendo de la 2-amino-6-cloropurina. Del mismo modo que se razonó para la síntesis de los derivados pirimidínicos, en los púricos de nuevo se trató de comenzar con la introducción del halógeno<sup>84</sup> para llegar a una ruta lo más convergente posible. Sin embargo, la temprana introducción del átomo de halógeno conllevó otros problemas que derivaron en un menor rendimiento final. Por este motivo, se optó por alquilar primero e introducir el halógeno más adelante. En el *Esquema 1.9* se puede ver la ruta ya optimizada, en la que se comenzó por tanto con la alquilación del producto comercial 2-amino-6-cloropurina con **W2** en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, que se define como la mejor base en cuanto a rendimientos obtenidos y condiciones de reacción. La reacción transcurre con total regioselectividad y solo se obtiene el producto resultante de la alquilación en la posición *N*-9.

---

<sup>83</sup> V. Bonnard; S. Azoulay; A. Di Giorgio; N. Patino, *Chem. Comm.* **2009**, 17, 2302.

<sup>84</sup>a) R. Volpini; D. D. Ben; C. Lambertucci; G. Marucci; R. C. Mishra; A. T. Ramadori; K. N. Klotz; M. L. Trincavelli; C. Martini; G. Cristalli, *Chem. Med. Chem.* **2009**, 4, 1010; b) W. K. D. Brill; C. Riva Toniolo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6279.



*Esquema 1.9.- Ruta sintética para la obtención del producto G1.*

De nuevo, trabajos previos en el grupo pusieron de manifiesto la necesidad de sustituir el grupo cloro en posición 6 por otro grupo más inerte, puesto que esta posición también resultó reactiva en acoplamientos de Sonogashira, dando lugar a mezclas de productos sustituidos en posiciones 6 y 8. A todo esto hay que sumarle el hecho, existente en la bibliografía, de que el heterociclo de la guanina tiene una escasa reactividad ante procesos de adición oxidativa mediada con metales<sup>6b,85,82</sup> debido a un bajo potencial de oxidación y a su gran habilidad para coordinar especies catalíticas organometálicas.<sup>b-d</sup> Como grupo protector del carbonilo se usa el grupo trimetilsililetoxi,<sup>86</sup> que sustituye al Cl en la posición 6 del heterociclo. Este grupo protector se eligió principalmente por dos motivos: incrementar la solubilidad de los derivados de G, y ser fácilmente eliminable<sup>87</sup> junto con el TMS del grupo etinilo en el último paso de la ruta. Así pues, tras la alquilación con **W2**, se realizó la sustitución del átomo de Cl de la posición 6 por el grupo trimetilsililetoxi, siendo ésta la etapa de la ruta limitante en cuanto a rendimiento se refiere.

A continuación, se procede a la halogenación en posición 8. Un problema que plantea haber realizado la alquilación en el primer paso, es que el derivado de

<sup>85</sup> a) E. C. Western; J. R. Daft; E. M. Johnson; P. M. Gannett; K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767.

<sup>86</sup> F. P. Sun; T. Darbre, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3002.

<sup>87</sup> L. L. Gundersen; T. Benneche; F. Rise; A. Gogoll; K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 761.

trialcoxiareno utilizado es incompatible con reacciones de  $SE_{Ar}$ , por encontrarse fuertemente activado. Como se ha probado en el grupo, cualquier intento de halogenación, bien yodación o bromación, da lugar a la sustitución en este grupo areno. Por tanto, se recurrió en su lugar a una reacción de desprotonación en presencia de LDA, seguida de adición de yodo. De esta forma se introduce selectivamente un átomo de yodo en la posición 8 del heterociclo.

Finalmente se introduce el grupo etinilo protegido con TMS a través de una reacción de Sonogashira en las condiciones usadas habitualmente. A continuación, se desprotege, junto con el trimetisililetoxi del grupo carbonilo en un solo paso usando TBAF. El derivado de guanina **G1** se obtiene con un rendimiento global del 78%.

## -MONÓMEROS

Sintetizados los bloques centrales y los derivados de G y C objetivo para este capítulo, se llevó a cabo su acoplamiento a través de reacciones consecutivas de Sonogashira.<sup>88</sup>

La síntesis de todo monómero comienza con el mono-acoplamiento de la base derivada de la citosina con un exceso del bloque central elegido. El uso en primer lugar de la base pirimidínica responde a la mayor dificultad que la síntesis de los derivados púricos ha tenido a lo largo de todo el proyecto, siendo más sencillo llegar a grandes cantidades de los derivados de citosina. El exceso del bloque central frente a la base nucleica favorece la formación del producto de mono-acoplamiento de la base a éste. El bloque central sobrante puede recuperarse con facilidad una vez haya concluido la reacción de acoplamiento. Obtenidos los productos monoacoplados **BCn** (ver *Esquemas 1.10 a 1.12*), otra reacción de Sonogashira con el derivado de guanina **G1** llevará a la obtención del monómero final deseado.

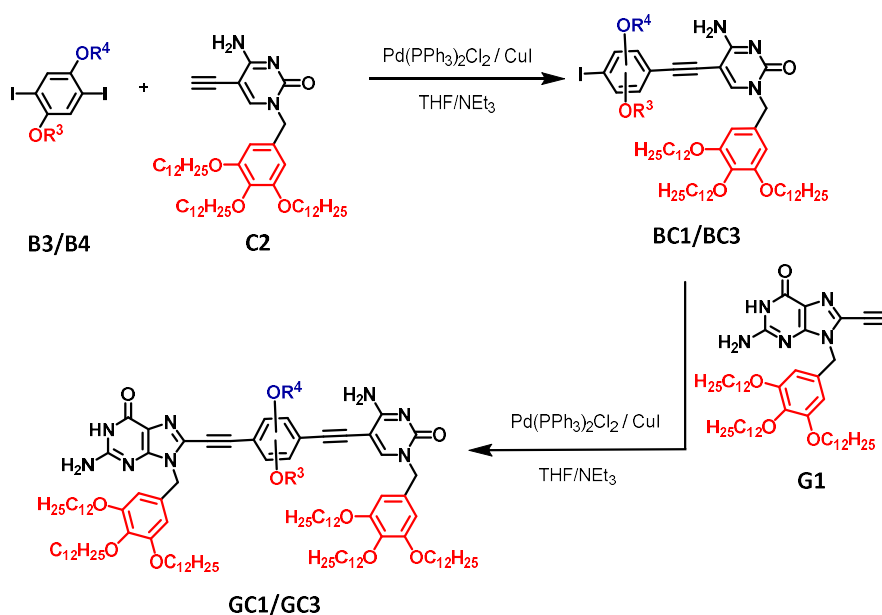
### Monómeros sin directores paralelos

Se comenzó con la síntesis de monómeros sin directores paralelos en su estructura (*Esquema 1.10*). A través de una reacción de Sonogashira usando como catalizadores una sal de Pd (II) y CuI en una mezcla 4:1 de THF/ $NEt_3$  previamente desoxigenada, se consiguió el producto mono-acoplado de **C2** con el bloque **B3**. Al tener ambas posiciones halogenadas una reactividad similar, se obtuvo una mezcla de regioisómeros (según las posiciones relativas de las cadenas alquílicas

---

<sup>88</sup> R. Chinchilla; C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084; b) R. Chinchilla; C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874; c) H. Doucet; J. C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834.

del bloque central con respecto al derivado pirimidínico) imposible de separar por cromatografía en columna. Esta mezcla de regioisómeros pudo apreciarse por el desdoblamiento de las señales en los espectros de RMN, los cuales mostraron una proporción de cada uno de aproximadamente 1:1. Esto no impidió que se pudiese continuar con la ruta, repitiéndose el proceso de acoplamiento en las mismas condiciones usando el producto **G1** para obtener el monómero **GC1**. Debido a la imposibilidad de eliminar el grupo TBDPS que protege al hidroxilo de la cadena hidrófila, se repitió la misma ruta usando esta vez como bloque central de diyododerivado **B4**. En este segundo caso, sin embargo, no se apreció desdoblamiento en las señales del producto **BC3**, por lo que se desconoce si también se trata de una mezcla de regioisómeros o, por el contrario, una de las posiciones halogenadas está más activada que la otra según la distinta naturaleza de las cadenas alquílicas. Los rendimientos de cada uno de los compuestos se muestran en la *Tabla 1.1*.



Esquema 1.10.- Ruta sintética seguida para la obtención de los monómeros **GC1** y **GC3** pasando por los intermedios **BC1** y **BC3**.

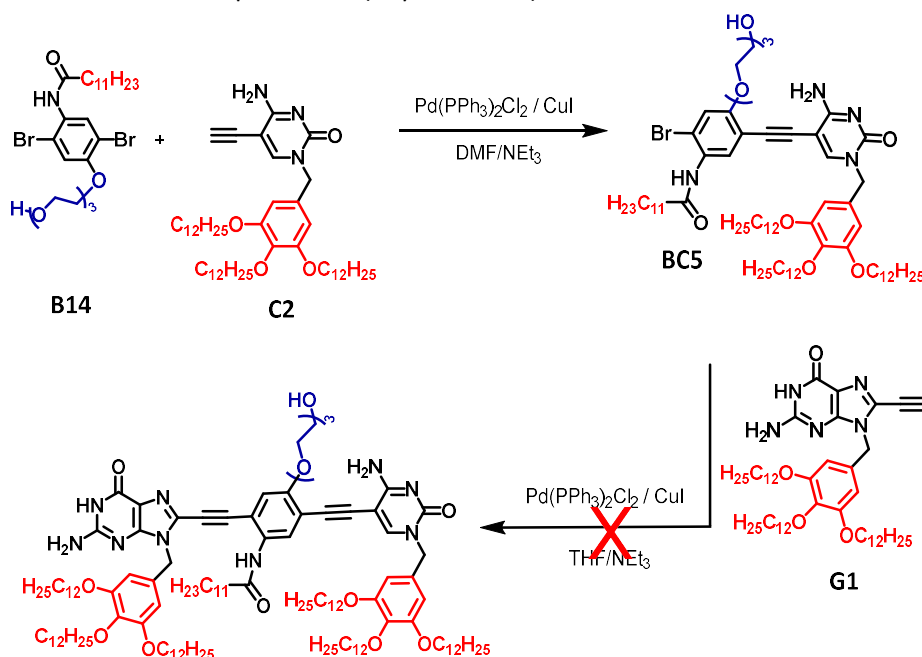
NOMBRE	$R^3$	$R^4$	RENDIMIENTO (%)
<b>BC1/GC1</b>	$C_{12}H_{25}$	$CH_3(CH_2)_4OCH_2CH_2OCH_2CH_2OTBDPS$	38/77
<b>BC3/GC3</b>	$C_{12}H_{25}$	$CH_3(CH_2)_4OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$	19/54

Tabla 1.1- Rendimientos obtenidos para los monómeros **GC1** y **GC3**, así como sus productos intermedios **BC1** y **BC3**; Sustituyentes  $R^3$  (lipófilo) y  $R^4$  (hidrófilo) del bloque central en cada uno de los compuestos.

### Monómeros con directores paralelos

Los monómeros de este capítulo se diseñaron de manera que los directores paralelos (grupos amida) fueran aportados por el bloque central **B14** y/o por la base pirimidínica **C3**.

La síntesis del monómero en el que la amida se encuentra en el bloque central comenzó con el acoplamiento de **C2** al bloque **B14** con la reacción de Sonogashira en las condiciones habituales. El producto **BC5** es un único regioisómero, resultado del acoplamiento exclusivo de **C2** a través de la posición bromada en *orto*- al éter del bloque central (*Esquema 1.11*).

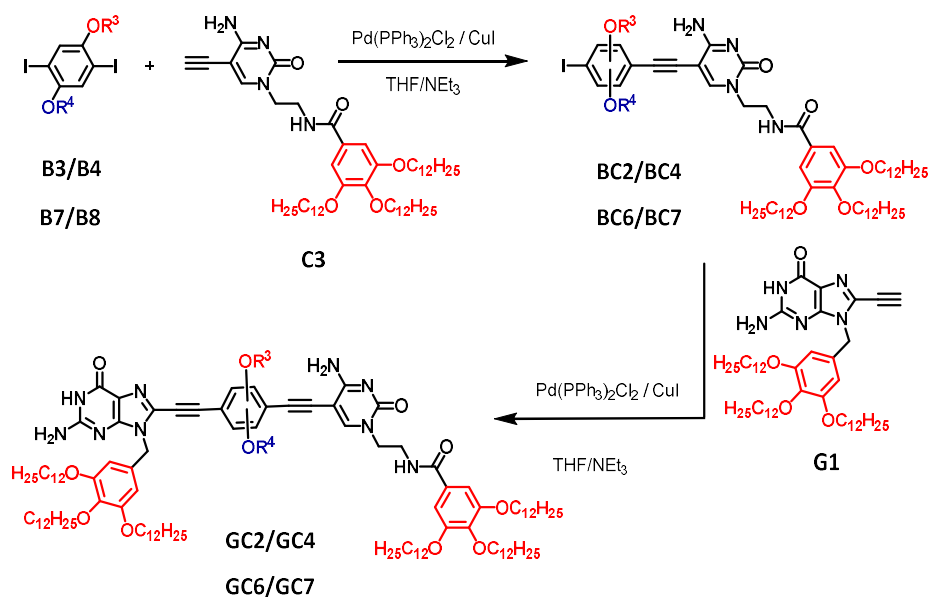


*Esquema 1.11.- Ruta sintética seguida para la obtención de un monómero GC usando **B14** como bloque central.*

Sin embargo, el acoplamiento de **G1** con el otro extremo del bloque central resultó imposible a pesar de desarrollarse distintas estrategias para intentar llegar al monómero final. Primero se trató llegar al correspondiente monómero GC a partir de reacciones de Sonogashira de **BC5** con **G1** en distintas condiciones. Ante la imposibilidad de conseguir ningún resultado positivo, se pasó a introducir el grupo etinilo en el extremo bromado de **BC5**, para posteriormente hacerlo reaccionar con el derivado de la guanina yodada (**G1.2**). Esta segunda estrategia comenzó con varias pruebas de Sonogashira con un gran exceso de TMSA en distintas condiciones sin éxito. Posteriormente se probó a través de una reacción de Stille, aunque de nuevo el resultado fue negativo. Ninguno de los ensayos tuvo

éxito posiblemente por varias causas: 1) la presencia de un átomo de bromo en lugar de yodo, más reactivo en las reacciones de Sonogashira y 2) la baja reactividad de la posición *orto*- a la amida, mostrado en la escasa bibliografía encontrada al respecto (idénticos resultados fueron obtenidos en el grupo de investigación con los ensayos realizados con el bloque **B11**, en el que también se introdujo un grupo amida).

Paralelamente, en el grupo de investigación se comprobó que los procesos de agregación se veían claramente favorecidos por la presencia de la amida, como director paralelo, colgando del derivado de citosina. Por tanto, el resto de monómeros desarrollados para el estudio indicado en el *Capítulo 1* se sintetizaron todos a partir de **C3**, inicialmente con los bloques sin carbono quiral (**B3** y **B4**) y posteriormente con él (**B7** y **B8**). La ruta seguida fue exactamente la misma que en caso anteriores y se muestra en el *Esquema 1.12*, mientras que los rendimientos de cada monómero y su correspondiente intermedio se indican en la *Tabla 1.2*.



*Esquema 1.12.- Ruta sintética seguida para la obtención de los monómeros **GC2**, **GC4**, **GC6** y **GC7** pasando por los intermediarios **BC** correspondientes.*

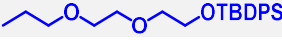
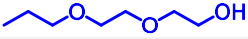

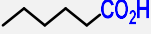
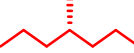
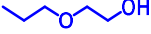
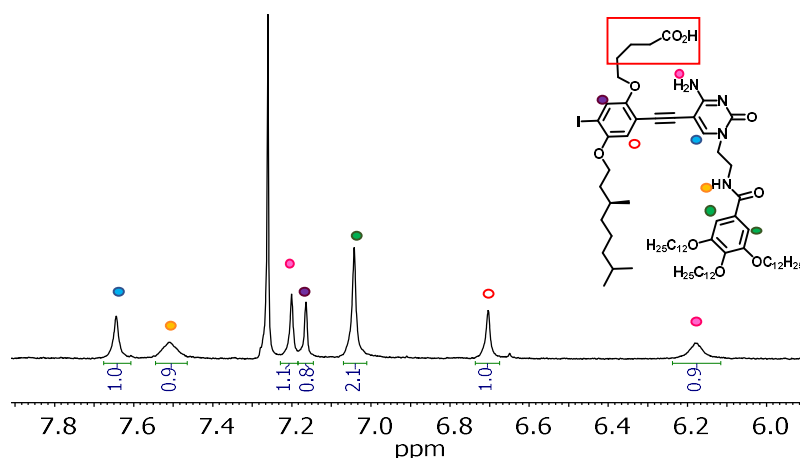
NOMBRE	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	RDTO (%)
BC2/GC2	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>		46/44
BC4/GC4	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>		49/68
BC6/GC6			23/15
BC7/GC7			35/42

Tabla 1.2- Rendimientos obtenidos para los monómeros **GC2**, **GC4**, **GC6** y **GC7**, así como sus productos intermedios **BC**; Sustituyentes **R<sup>3</sup>** (lipófilo) y **R<sup>4</sup>** (hidrófilo) del bloque central en cada uno de los compuestos.

La imposibilidad de desproteger el grupo alcohol del monómero **GC2** llevó a la síntesis de **GC4** con el alcohol libre, al igual que ocurriese con **GC1** y **GC3**. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN muestran una réplica de lo que ya se observó para los monómeros **GC1** y **GC3**.

Para ilustrar la diferencia de regioselectividad de esta primera reacción de Sonogashira, comparamos a **BC6**, poseedor de un ácido en su bloque central, y **BC7** con un grupo con alcohol terminal en el mismo bloque. Mientras que en **BC7** se observó mezcla de regioisómeros en proporción aproximada 1:1.2 por RMN de protón según la base pirimidínica atacase uno u otro átomo de yodo, en el espectro de **BC6** no se observó desdoblamiento alguno de las señales (*Figura 1.4*).

a)



b)

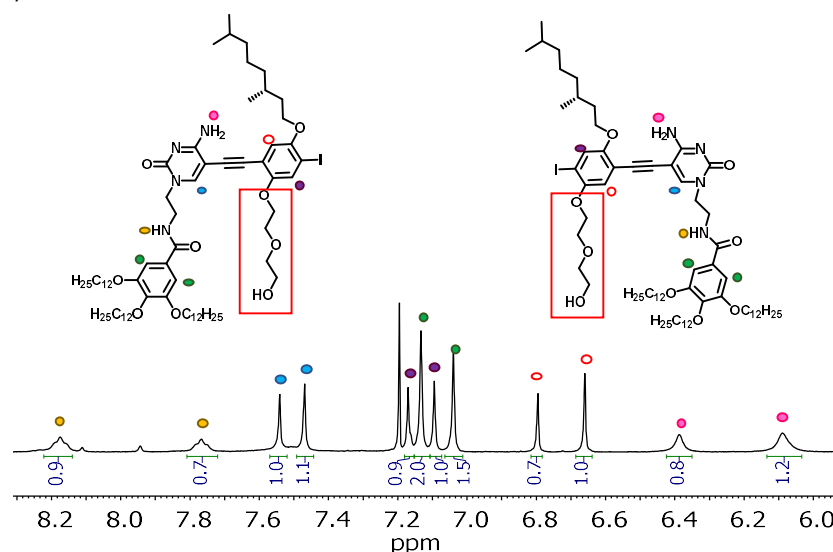
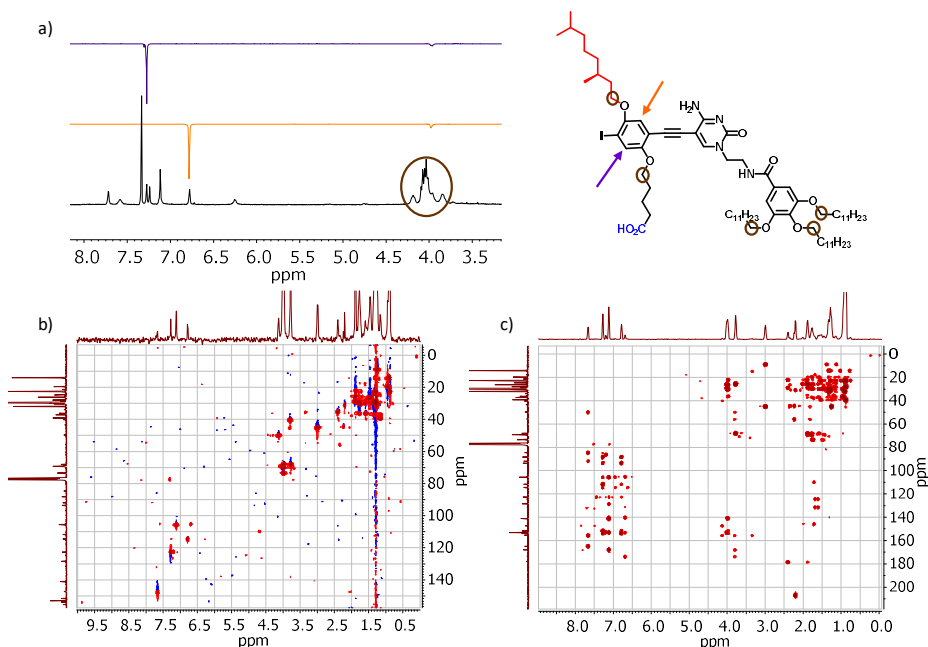


Figura 1.4.- Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  de los compuestos intermedios **BC6** (a) y **BC7** (b).

La obtención de un único regioisómero para la reacción de Sonogashira entre **C3** y el bloque **B7**, nos llevó a postular que la causa de ello está en la presencia del grupo terminal ácido carboxílico. Dicho grupo podría interaccionar con la amina del derivado pirimidínico, lo que favorecería la entrada selectiva de este último en posición *orto*- a la cadena portadora del grupo ácido terminal, y explicaría por qué una de las dos señales de protón de la amina de la C está mucho más fina y definida que la otra, además de aparecer a menor campo (lo que implicaría la formación de un enlace de hidrógeno). Además, en trabajos posteriores en el grupo de investigación, la reacción de Sonogashira entre el bloque **B7** con el ácido



protegido como éster (**B7.1**) y la base **C3**, ha dado como resultado el producto de monoacoplamiento como una mezcla de regioisómeros, lo que de nuevo lleva a pensar en la necesidad de un ácido carboxílico libre que dirija la entrada de la base en posición *orto*- como se acaba de indicar. Dicha hipótesis trató de confirmarse a través de la realización de distintos experimentos de RMN al compuesto **BC6**, como son el NOE (*Figura 1.5a*), en el que se excitó ambos protones aromáticos del bloque central; el HSQC (*Heteronuclear Simple Quantum Correlation*) (*Figura 1.5b*), en el que se puede ver la correspondencia C-H; y el HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) (*Figura 1.5c*) en el que se observa la correlación entre los C y los H posicionados hasta a 3 enlaces de distancia. Sin embargo, a pesar de utilizar distintas técnicas de espectroscopía, la similitud entre las señales de los CH<sub>2</sub>O- que tiene la molécula (marcados con círculo marrón en la *Figura 1.5*), hace imposible diferenciarlos.



*Figura 1.5.- Espectros de RMN de **BC6** en CDCl<sub>3</sub> de a) NOESY; b) HSQC y c) HMBC.*

Por ese motivo, se realizaron los mismos espectros usando la molécula **BC7**, donde, en principio, las cadenas laterales del bloque central se diferencian más en la zona de interés. Sin embargo, el resultado obtenido fue el mismo que en el caso anterior, por lo que la hipótesis de partida en la que se postulaba la posible interacción del ácido con la amina de la C favoreciendo la entrada de ésta en *orto* a dicha cadena no ha podido ser confirmada hasta ahora, al menos haciendo uso de dichas técnicas. No obstante, el espectro HSQC de **BC7** (*Figura 1.6*) sirvió para confirmar la presencia de los dos regioisómeros en este caso y por comparación

con el correspondiente HSQC de **BC6** (Figura 1.5b) afirmar la presencia de un único regioisómero para este último. Por último, el análisis de este HSQC facilitó la asignación de los protones con sus correspondientes señales.

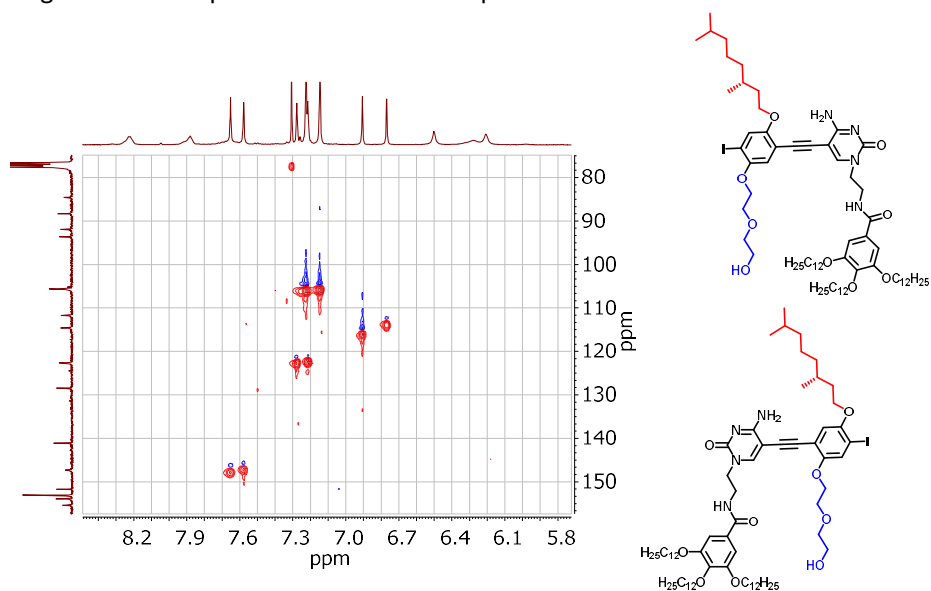
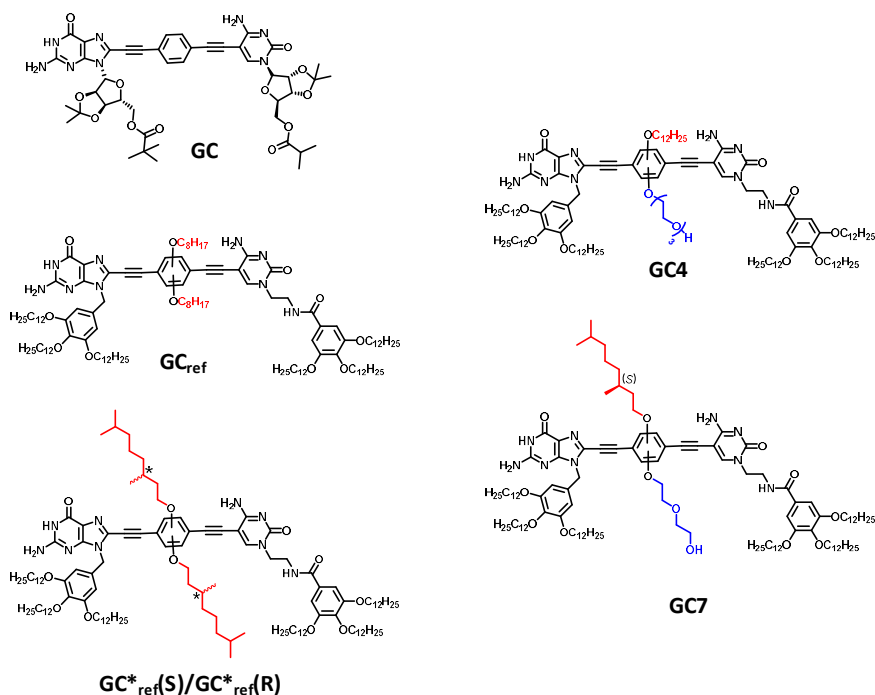


Figura 1.6.- Zoom de la zona aromática del espectro HSQC para la molécula **BC7** en  $\text{CDCl}_3$ .

## 1.2. Estudio del Proceso de Autoensamblaje Supramolecular

En esta Sección se describe el comportamiento supramolecular de algunos de los monómeros sintetizados en este Capítulo. Para ello, se realizaron una serie de experimentos de RMN y espectroscopia óptica (absorción, CD y emisión) en función del disolvente, la concentración o la temperatura, y se compararon los resultados con los obtenidos con monómeros previamente estudiados en el grupo de investigación, como se describe en la Sección de *Antecedentes*. Estos compuestos de referencia son (*Figura 1.7*): 1) el monómero **GC**, poseedor de grupos ribosa voluminosos anclados a las bases nucleicas, que se asocia en tetrámeros cíclicos estables en disolventes poco polares,<sup>51</sup> y 2) los monómeros **GC<sub>ref</sub>**/**GC<sup>\*</sup><sub>ref</sub>**, portadores de grupos lipófilos aquirales/quirales en el bloque central, en los que los macrociclos formados sufren además un proceso de polimerización supramolecular en disolventes muy apolares dando lugar a nanotubos autoensamblados.<sup>60</sup> Los monómeros objeto de estudio en este apartado serán los compuestos **GC4** y **GC7** (ver *Esquema 1.12* de síntesis), análogos a **GC<sub>ref</sub>**/**GC<sup>\*</sup><sub>ref</sub>**, con la única diferencia de la sustitución de una de las cadenas lipófilas del bloque central por una hidrófila, como puede observarse en la *Figura 1.7*.



*Figura 1.7.- Estructuras de los monómeros estudiados previamente en el grupo de investigación y utilizados como referencia en este Capítulo (izq) y de los monómeros estudiados en este Capítulo, poseedores de una cadena hidrofílica en el bloque central (dcha).*

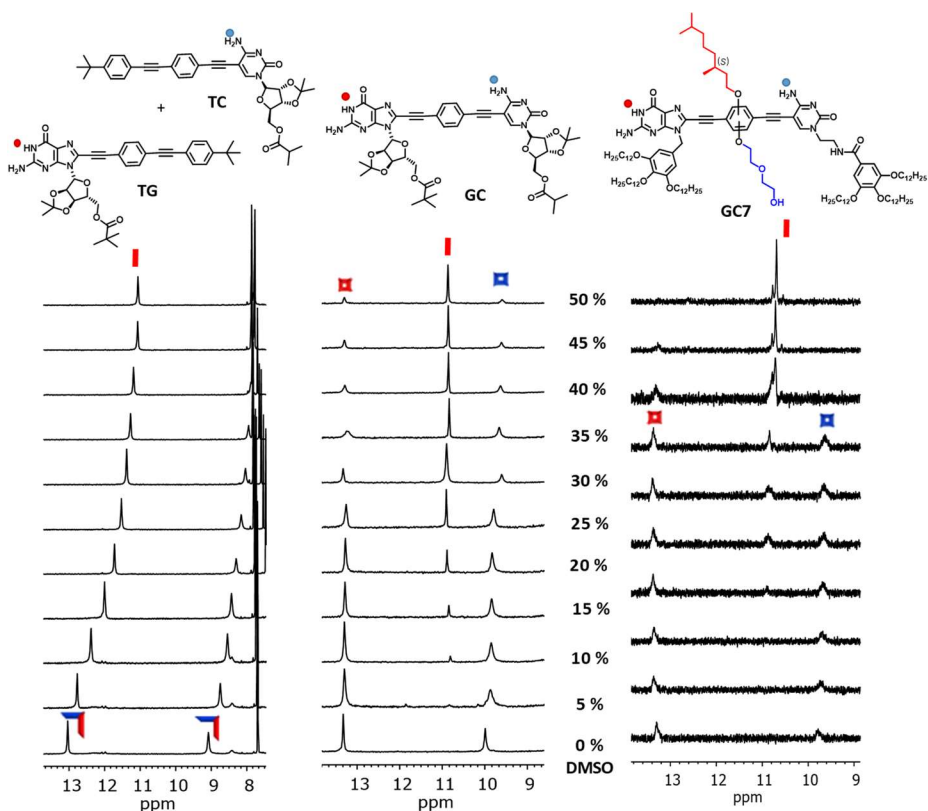
### 1.2.1. Estudio del Equilibrio Monómero-Tetrámero

En la Sección de *Antecedentes* se han comentado los estudios del equilibrio monómero-tetrámero realizados en el grupo con derivados dinucleosidos, entre los que se encuentra **GC** (*Figura 1.7*). El proceso de ciclotetramerización puede estudiarse por  $^1\text{H}$ -RMN o por técnicas de espectroscopia óptica. En el primer caso, la presencia de estructuras autoasociadas por enlaces de hidrógeno de Watson-Crick se caracteriza por el **desplazamiento hacia campos bajos** que sufren las señales de los protones de la amida de la G (13.0-13.5 ppm) y la amina de la C (9.5-10.0 ppm). Además, la presencia de estructuras cíclicas se puede determinar por la existencia de un **intercambio lento** en la escala de tiempos de RMN entre las moléculas del tetrámero cíclico y el monómero, algo que no ocurre cuando se forman oligómeros abiertos. Esto se debe a que la especie cíclica no solo goza de una mayor estabilidad termodinámica en comparación con especies lineales, sino también cinética. Para observar este intercambio lento, se debe disociar parcialmente el tetrámero cíclico, algo que puede hacerse, por ejemplo, aumentando la polaridad del disolvente empleado y por tanto su capacidad de competir por los enlaces de hidrógeno.

#### *Disociación en presencia de DMSO*

Uno de los experimentos más empleados por el grupo consiste en variar la proporción de  $\text{DMSO-}d_6$  en mezclas  $\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$  de una solución de concentración conocida. En la *Figura 1.8* se muestra la comparativa entre el monómero **GC** y **GC7**. Como puede observarse, en ambos casos se ve el mismo comportamiento cualitativo. En  $\text{CDCl}_3$ , el tetrámero cíclico, caracterizado por las señales de los protones unidos por enlace de hidrógeno a campos bajos, es muy estable y se forma cuantitativamente. Según se aumenta la proporción de  $\text{DMSO-}d_6$ , el macrociclo se disocia gradualmente para dar lugar a otro set de señales en las que, por ejemplo, el protón de la amida de la G se observa en torno a 10.8 ppm. La presencia de dos sets de señales que no varían apenas en forma y desplazamiento químico confirma, por un lado, el intercambio lento que se ha mencionado previamente, y por otro, que se trata de un equilibrio **“todo o nada”** entre tetrámero cíclico y monómero. Es decir, o bien se forma el macrociclo, o ninguna otra especie asociada puede sobrevivir en un entorno tan polar. Este comportamiento supramolecular es muy diferente al observado para polímeros supramoleculares o asociaciones entre mononucleosidos, donde se aprecia un intercambio rápido en la escala de tiempos de RMN y las señales se desplazan gradualmente, como se muestra como comparación en la *Figura 1.8a* para la

mezcla 1:1 entre **TG** y **TC**.<sup>73</sup> A proporciones de DMSO-*d*<sub>6</sub> elevadas, el ciclo se disocia totalmente y únicamente se observa la presencia de monómero solvatado. La fracción en volumen de DMSO a la que esto ocurre da una idea de la estabilidad del tetrámero cíclico. En este caso, el porcentaje en DMSO necesario para que se produzca la disociación total del monómero **GC7** (45%) es bastante inferior a la requerida por **GC** (70%) (ver *Figura 1.8*), lo que en principio indicaría una menor estabilidad del ciclo tetramérico de **GC7** frente al formado por **GC**, aun teniendo en cuenta la menor concentración de la solución empleada para **GC7** ( $5.0 \cdot 10^{-3}$  frente a  $1.0 \cdot 10^{-2}$  M, respectivamente).



*Figura 1.8.- Espectros de <sup>1</sup>H-RMN en función de la variación de la fracción en volumen de DMSO-*d*<sub>6</sub> en una solución en CDCl<sub>3</sub> de a) **TG+TC**  $5.0 \cdot 10^{-2}$  M, b) **GC**  $1.0 \cdot 10^{-2}$  M y c) **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-3}$  M. Los marcos y listones indican las señales correspondientes a ciclos tetraméricos o monómeros, respectivamente.*

### **Disociación en THF en función de la temperatura y la concentración**

Otra forma de estudiar este equilibrio lento monómero-tetrámero, que además permite obtener parámetros termodinámicos del proceso de ciclotetramerización, consiste en acudir a disolventes de polaridad intermedia como el THF, y realizar experimentos en función de la temperatura a distintas

concentraciones. En las *Figuras 1.9* y *1.10* se comparan los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN en función de la temperatura de soluciones de los monómeros aquirales **GC4** y **GC<sub>ref</sub>**, respectivamente, en  $\text{THF-}d_8$  y a 3 concentraciones diferentes ( $1.0 \cdot 10^{-4}$  M,  $6.0 \cdot 10^{-4}$  M y  $2.0 \cdot 10^{-3}$  M). Como puede observarse, en ambos casos los resultados son muy parecidos y la interpretación de dichos espectros es la misma: a bajas temperaturas y/o altas concentraciones la especie predominante es el tetrámero cíclico, mientras que a altas temperaturas y/o bajas concentraciones hay mayor cantidad de monómero.



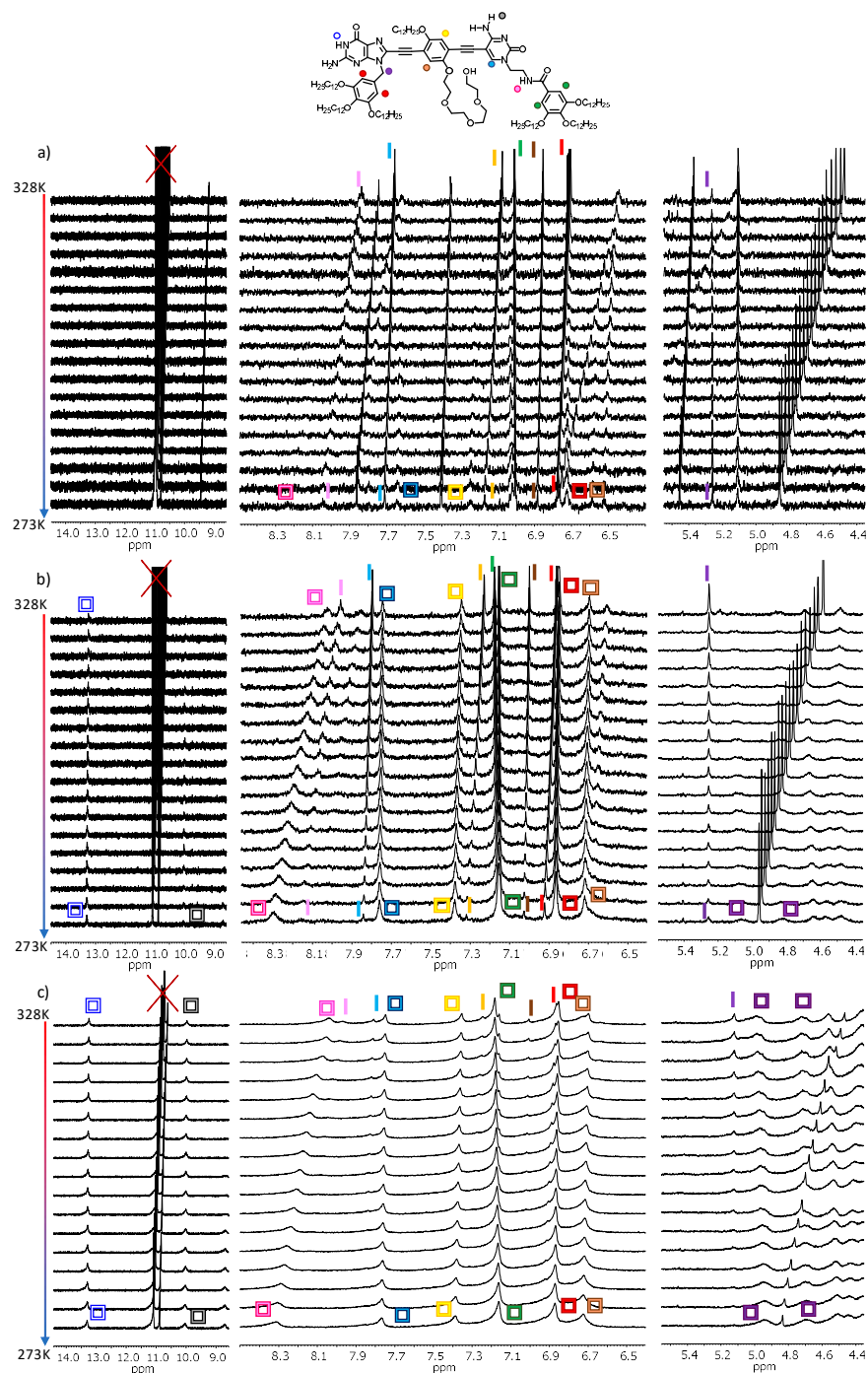


Figura 1.10.- Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dependientes de la temperatura (328 a 273 K) de **GC4** a concentraciones a)  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M, b)  $6.0 \cdot 10^{-4}$  M y c)  $2.0 \cdot 10^{-3}$  M en  $\text{THF-d}_8$ . Los marcos indican las señales correspondientes a la especie cíclica tetramérica mientras que los listones marcan las señales correspondientes a **GC4** sin agregar.



La primera región de la izquierda (de 14 a 9 ppm) muestra las señales correspondientes a los protones enlazados en el par G:C de la especie cíclica tetramérica. Tanto el protón enlazado de la amida de la G (a 13.3 ppm) como el protón de la amina de la C (a 10-10.3 ppm) se aprecian claramente a altas concentraciones, y desaparecen a menores concentraciones o altas temperaturas. Cuando el disolvente utilizado es THF, como en este caso, estos protones en la especie monomérica solvatada suelen ser anchos y resultan difíciles de distinguir. La región del medio (de 8.3 a 6.5 ppm) corresponde fundamentalmente a los protones aromáticos, pero también a protones de aminas/amidas que no participan en el enlace de Watson-Crick. El equilibrio lento monómero-tetrámero puede monitorizarse y cuantificarse fácilmente a través de la integración de las señales C-H en esta región. A la concentración más baja y a altas temperaturas ( $1.0 \cdot 10^{-4}$  M; espectro superior) solo se observan las señales de la especie monomérica, mientras que a la concentración más alta y bajas temperaturas ( $2.0 \cdot 10^{-3}$  M; espectro inferior), son las señales de la especie tetramérica las que predominan. Es a la concentración intermedia de  $6.0 \cdot 10^{-4}$  M cuando mejor se observa el equilibrio monómero-tetrámero casi completo. A esta concentración puede observarse como las señales de la especie monomérica disminuyen al hacerlo la temperatura, hasta casi desaparecer totalmente a expensas de las señales de la especie cíclica. También se observa un ligero desplazamiento de las señales aromáticas que pertenecen a la especie monomérica con la temperatura, que podría explicarse por la existencia de pequeñas cantidades de oligómeros abiertos en equilibrio rápido con el monómero, o por los mayores cambios conformacionales que experimenta esta especie con la temperatura, en comparación con las moléculas asociadas en el ciclo. Otras señales visibles en esta zona, como las de algunos protones con capacidad de formar enlaces de hidrógeno (como por ejemplo el protón de la amida periférica) muestran un desplazamiento químico en función de la temperatura bastante más acusado. Finalmente, en los espectros mostrados a mayor campo (derecha) se puede distinguir claramente la señal correspondiente al grupo  $-\text{CH}_2-$  que une el anillo bencílico con la base púrica. Esta señal es un singlete fino en el monómero, que se desdobra en dos señales acopladas entre sí al formarse el tetrámero, lo que indica una marcada diferenciación de cada protón bencílico. Esto puede explicarse, de nuevo, por la mayor rigidez de la molécula en la especie cíclica asociada donde, a diferencia del monómero, las bases nucleicas deben adoptar una disposición relativa determinada, con las “caras” de Watson-Crick de las bases apuntando en la misma dirección (conformación *syn*, ver sección de *Antecedentes*).

A través de la integración de varias señales de las especies monomérica y tetramérica en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN a distintas concentraciones y temperaturas, puede calcularse la concentración relativa de ambas especies y, a partir de ellas, calcular los parámetros termodinámicos del proceso de macrociclación en THF- $d_8$ . De este modo, y usando la ecuación de Van't Hoff, se representa  $\ln K_T$  vs  $1/T$ , siendo  $K_T$  la constante de ciclotetramerización y  $T$  la temperatura en Kelvin. La regresión lineal de esta representación nos lleva a determinar los valores de  $\Delta H$  y  $\Delta S$  asociados al proceso de ciclotetramerización.

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \left[\frac{1}{T}\right] + \frac{\Delta S}{R}$$

Siendo R la constante de los gases ideales =  $8.314 \text{ J mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ .

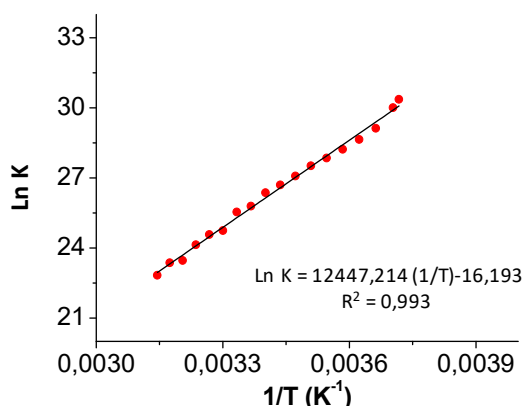


Gráfico 1.1.- Representación del  $\ln K$  frente a  $1/T$  obtenido a partir del tratamiento de las integrales del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN en función de la temperatura de **GC4** a  $6.0\cdot 10^{-4} \text{ M}$  mostrado en la Figura 1.10.

CONCENTRACIÓN (M)	$K_T$ ( $\text{M}^{-3}$ )	$EM^b$ $^a K_{\text{REF}}=1.5\cdot 10^3$	$\Delta H$ ( $\text{KJ MOL}^{-1}$ )	$\Delta S$ ( $\text{J}\cdot\text{MOL}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ )
<b>GC4</b> $6.0\cdot 10^{-4}$	$2.61\cdot 10^{11}$	0.05	-103.5	-134.6
<b>GC<sub>REF</sub></b> $6.0\cdot 10^{-4}$	$3.27\cdot 10^{12}$	0.65	-189.8	-364.4

Tabla 1.3.- Valores de los parámetros termodinámicos del proceso de macrociclación de **GC4** y **GC<sub>ref</sub>** a  $6.0\cdot 10^{-4} \text{ M}$ .  $^a$  Constante de asociación entre mononucleósidos **TG** + **TC** (ver Figura 1.8) calculada a 298 K en THF.  $^b$  Molaridad efectiva calculada como  $EM = K_T/(K_{\text{ref}})^4$ .

Si se comparan los valores de  $K_T$  de **GC4** con los obtenidos para el compuesto de referencia **GC<sub>ref</sub>** (Tabla 1.3) constatamos una  $K_T$  un orden de magnitud menor para **GC4**. Esta pequeña reducción puede deberse a una disminución de la molaridad efectiva ( $EM$ ), o de la constante de asociación entre bases nucleicas G:C ( $K_{\text{ref}}$ ). Para el cálculo de la  $EM$  en la Tabla 1.3 se utilizó la misma constante de referencia,

proveniente de la valoración entre los mononucleósidos lipófilos **TG** y **TC** (ver estructura en *Figura 1.8*). Sin embargo, esta  $K_{ref}$  no tiene que ser exactamente la misma para la interacción entre las bases de **GC<sub>ref</sub>** o de **GC4**, por el hecho de tener sustituyentes distintos. De hecho, en el caso de **GC4**, la presencia adicional de grupos polares de oligo(etilenglicol) en el bloque central puede debilitar la interacción de enlace de hidrógeno entre las bases por competición. Por tanto, los valores de  $EM$  representados en la *Tabla 1.3* son muy aproximados, y podrían no diferir tanto entre **GC<sub>ref</sub>** y **GC4**. Por tanto, aunque la diferencia no es grande, podemos concluir que el monómero anfifílico **GC4** muestra un comportamiento supramolecular idéntico a **GC<sub>ref</sub>**, pero forma tetrámeros cíclicos ligeramente menos estables debido a un efecto cooperativo quelato menor. En cuanto a los factores termodinámicos del proceso de ciclotetramerización de **GC4**, los valores obtenidos indicarían que se trata de un proceso entálpicamente penalizado, pero entrópicamente favorecido con respecto al de **GC<sub>ref</sub>**.

Además de la técnica de RMN, es habitual el uso de técnicas de espectroscopia de absorción o emisión para un estudio más en profundidad del comportamiento y el estado de agregación de este tipo de compuestos. Dada la mayor sensibilidad de estas técnicas, el rango de concentración empleado es menor, aunque pueden solaparse con la técnica de RMN en la ventana de  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  M. Los experimentos previos realizados con **GC4** y **GC<sub>ref</sub>** por  $^1H$  RMN aportaron información sobre las condiciones de concentración y temperatura necesarias para tener mayoritariamente la especie cíclica o monomérica en THF. Por tanto, el siguiente paso a seguir fue analizar esas mismas disoluciones por técnicas espectroscópicas para poder así determinar las señales características de cada especie. Experimentos previos en el grupo de investigación pusieron de manifiesto la utilidad del CD como técnica clave para estudiar los distintos estados de agregación, ya que tanto el tetrámero cíclico de **GC** como el de **GC\*<sub>ref</sub>** son activos en CD, pero no así los correspondientes monómeros. De esta manera, se pasó a realizar todos los experimentos con los monómeros poseedores de cadena quiral: **GC\*<sub>ref</sub>(R)** (*Figura 1.11*) y **GC7** (*Figura 1.12*). Para ello, se prepararon distintas disoluciones en THF, de concentraciones desde  $6.0 \cdot 10^{-4}$  M hasta  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M, y se les sometió a una rampa de temperatura, calentándolas rápidamente a 328 K (línea roja-rosa) y enfriando lentamente hasta 273 K (línea azul-azul claro).

Los experimentos previos del grupo con **GC\*<sub>ref</sub>(R)** (*Figura 1.11*) demostraron que el tetrámero cíclico se caracteriza por la aparición de: 1) una señal dicroica con efecto Cotton negativo para el enantiómero *S* y positivo para el enantiómero contrario, *R*, 2) una banda de absorción desplazada hacia el rojo con máximo a 423 nm, y 3) una banda de emisión de menor intensidad y desplazada también

hacia el rojo con máximo a 525 nm. Según se aumenta la temperatura y se produce la disociación del tetrámero estas características espectroscópicas se pierden gradualmente y se recuperan las correspondientes del monómero: 1) señal dicróica nula, 2) espectro de absorción desplazado al azul con máximos a 390 y 411 nm, y espectro de emisión más intenso y desplazado a 448 nm. La disociación es obviamente más acusada cuanto menor es la concentración en el mismo rango de temperatura hasta que, a concentraciones por debajo de  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M, apenas se observa la formación del macrociclo en THF. Es importante destacar que estos cambios espectroscópicos se observan para multitud de monómeros G-C estudiados en el grupo de investigación, poseedores de distintos bloques centrales sustituyentes laterales (incluido **GC**; *Figura 1.7*), y que el análisis del grado de asociación en función de la temperatura por estas técnicas coincide casi perfectamente con el realizado por  $^1\text{H}$  RMN. Por estas razones, se puede afirmar que en todos los casos estamos monitorizando únicamente el proceso de ciclotetramerización, y no otro tipo de proceso inter- o intramolecular.

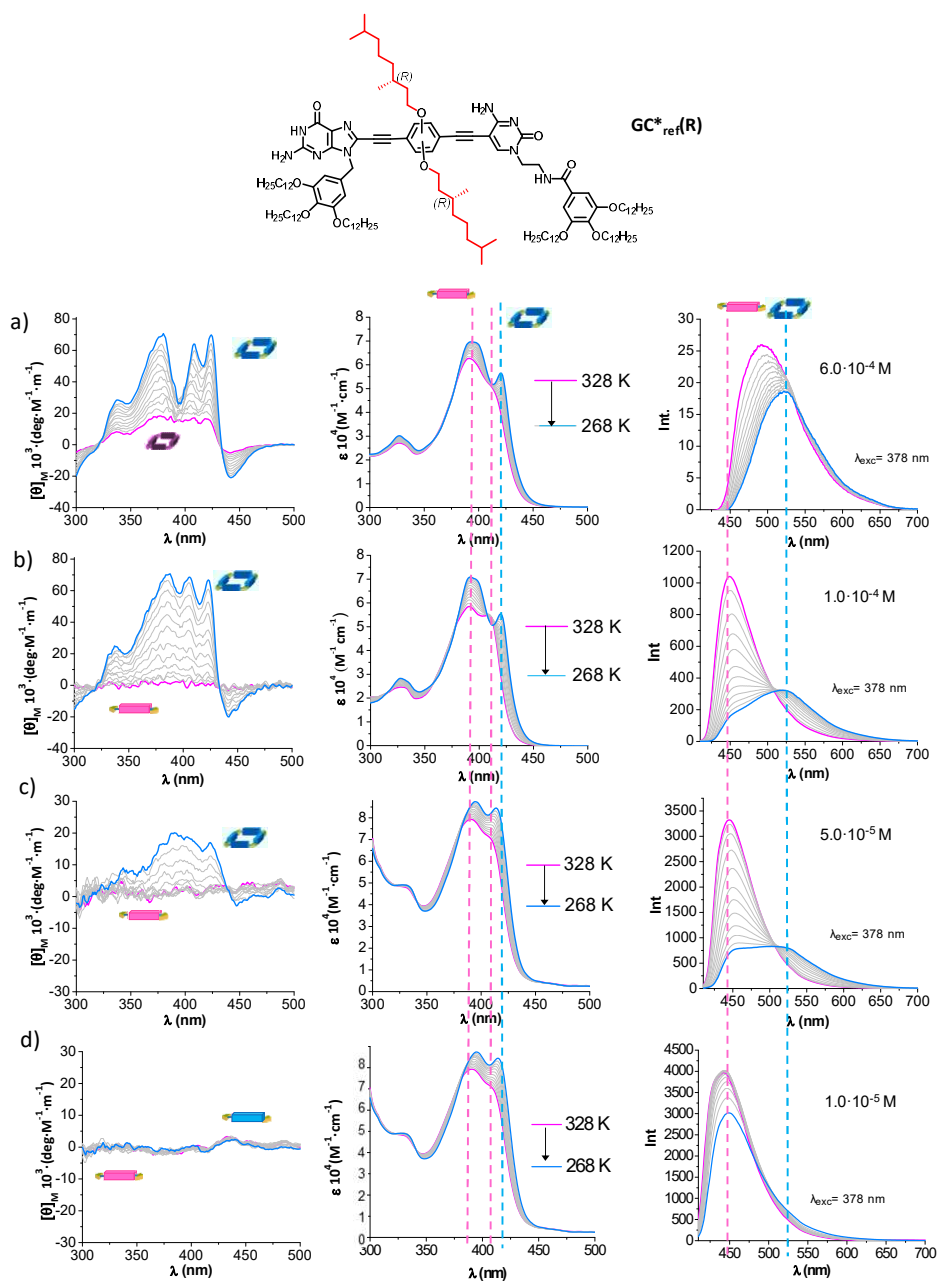


Figura 1.11.- (De izquierda a derecha) Espectros de CD, absorción y emisión ( $\lambda_{exc} = 378$  nm) en función de la temperatura de **GC\*<sub>ref</sub>(R)** en THF a distintas concentraciones: a)  $6.0 \cdot 10^{-4}$  M; b)  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M; c)  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M y d)  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M.

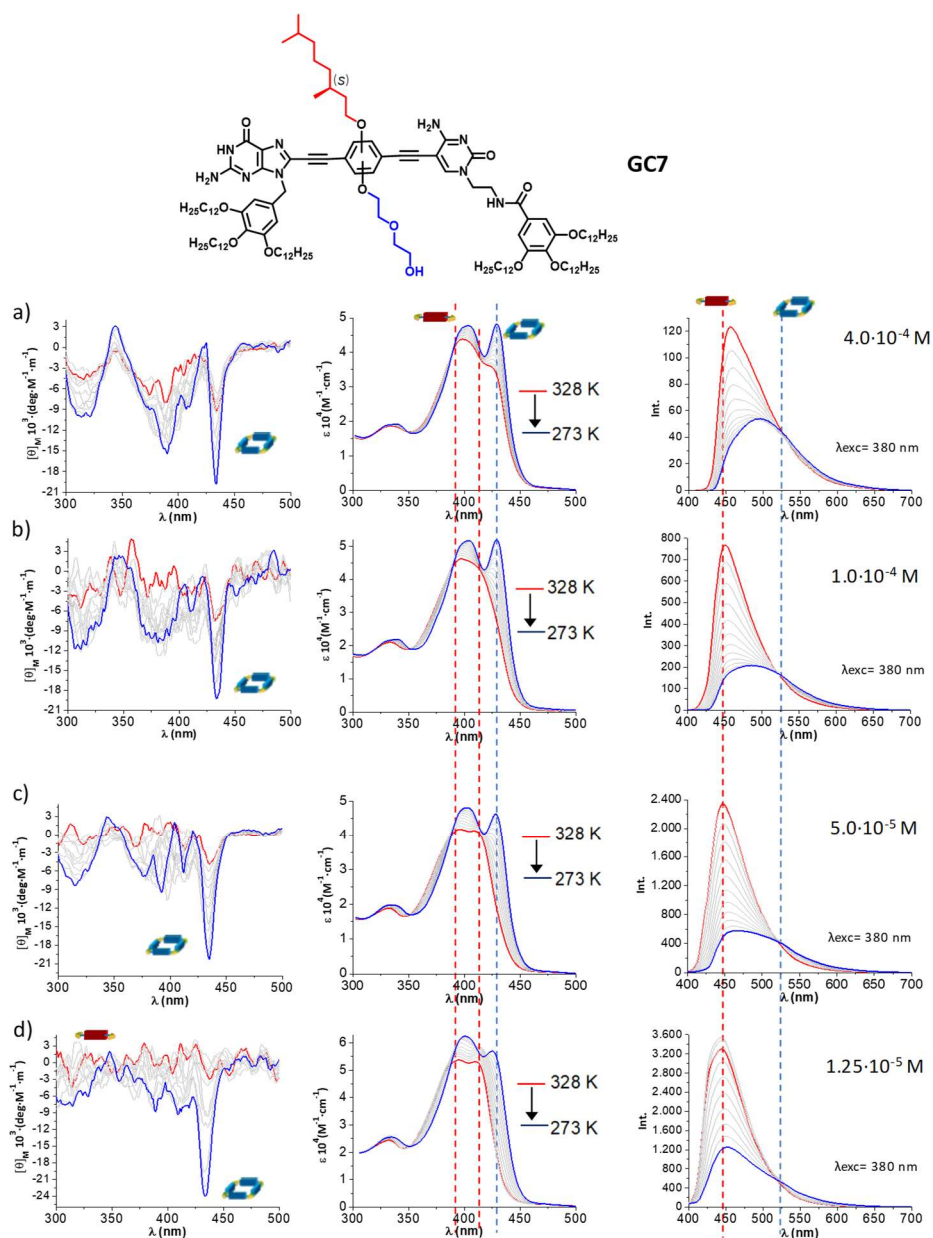
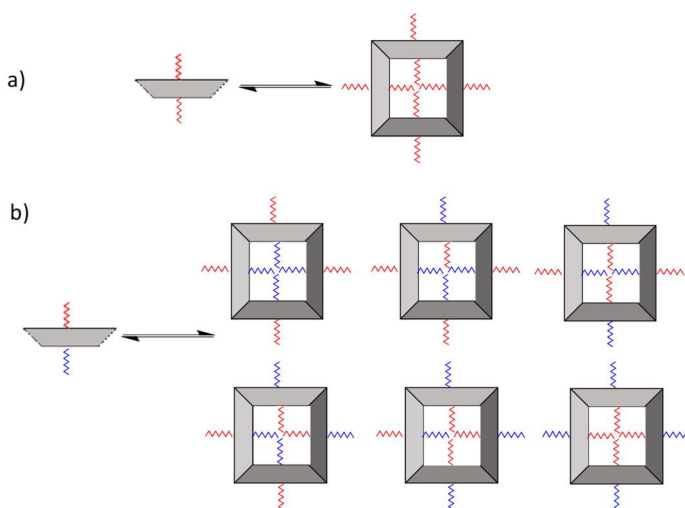


Figura 1.12.- (De izquierda a derecha) Espectros de CD, absorción y emisión ( $\lambda_{exc} = 380$  nm) en función de la temperatura de **GC7** en THF a distintas concentraciones: a)  $4.0 \cdot 10^{-4}$  M; b)  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M; c)  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M y d)  $1.25 \cdot 10^{-5}$  M.

Al comparar los resultados obtenidos para **GC\*<sub>ref</sub>(R)** con los del monómero **GC7** en condiciones idénticas, se observaron cambios espectroscópicos y tendencias de disociación muy similares en absorción y emisión (comparar Figuras 1.11 y 1.12), pero no así en CD. En concreto, es destacable la diferencia y menor intensidad de la señal dicroica en el caso de **GC7**. Probablemente, esto se deba a

tres causas principales. Primeramente, la existencia de un único centro quiral capaz de aportar señal dicroica en **GC7** frente a los 2 carbonos quirales que posee **GC\*<sub>ref</sub>**. Segundo, como se ha indicado en la sección de síntesis de este capítulo, **GC7** está formado por 2 regioisómeros imposibles de separar, según el derivado de la C entre en posición *orto*- a la cadena glicólica o en *meta*-, teniendo ambas posiciones una reactividad similar. Así, se espera obtener una mezcla compleja de macrociclos donde ambos regioisómeros se incorporen a los tetrámeros de manera aleatoria. Por último, y quizás más importante, es que mientras la asociación de los monómeros de **GC\*<sub>ref</sub>** únicamente proporciona una especie tetramérica, la asociación del compuesto **GC7** tiene como resultado la obtención de una batería de tetrámeros según la orientación de la cadena hidrófila se encuentre hacia dentro o hacia fuera del ciclo, como se indica en la *Figura 1.13*. Cada uno de estos ciclos puede originar distintos espectros dicroicos, siendo el que queda registrado la media de todos ellos.

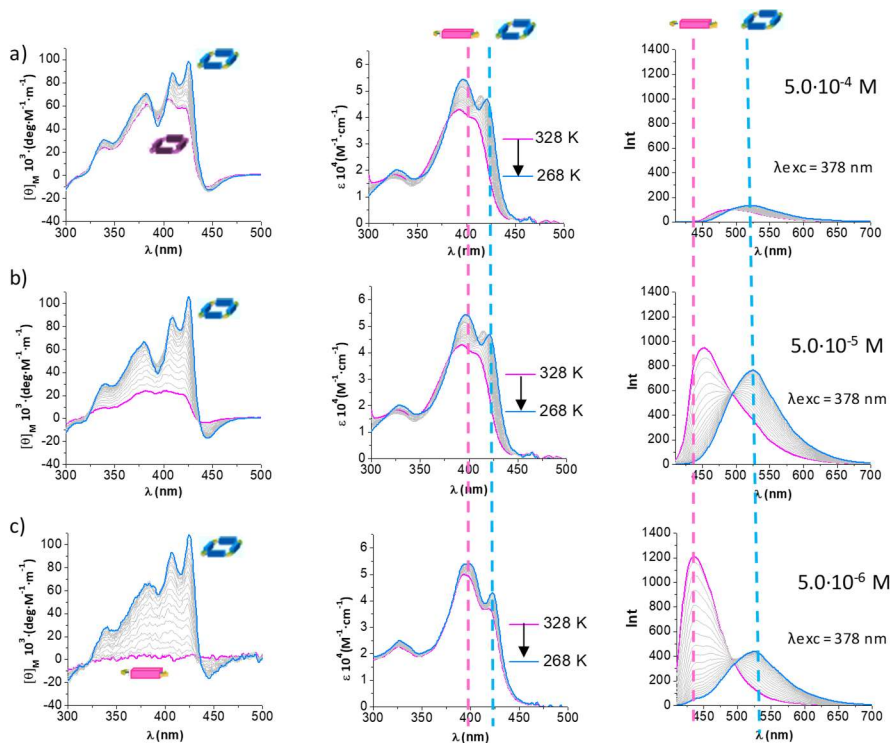


*Figura 1.13.- Representación de los distintos tipos de ciclos que pueden formar los compuestos a) **GC\*<sub>ref</sub>** y b) **GC7** en función de la orientación de las cadenas (rojo lipófilas, azul hidrófilas) ancladas al bloque central.*

Este mismo análisis espectroscópico se realizó usando tolueno en lugar de THF, de modo que se fortaleciese la estabilidad de las especies asociadas en este disolvente más apolar, y buscando también la posibilidad de que los macrociclos pudiesen sufrir un proceso de polimerización adicional, con el fin de estudiar el equilibrio tetrámero-nanotubo en este disolvente. Los experimentos previos realizados con **GC\*<sub>ref</sub>(R)** (*Figura 1.14*) mostraron la imposibilidad de llegar a especies agregadas superiores al ciclo tetramérico incluso empleando concentraciones relativamente elevadas (hasta  $5 \cdot 10^{-4}$  M) y bajas temperaturas. En todos los casos se observó de nuevo el equilibrio monómero-tetrámero, con

exactamente las mismas características espectroscópicas, si bien esta especie cíclica mostraba una estabilidad superior en tolueno que en THF. Así, las rampas de temperatura realizadas mostraron que la total disociación del tetrámero solo se podía conseguir a muy bajas concentraciones y altas temperaturas ( $5 \cdot 10^{-6}$  M; *Figura 1.14c*).

De nuevo, los experimentos de variación de temperatura del compuesto **GC7** disuelto en tolueno en idénticas condiciones muestran cambios de absorción y emisión y tendencias a la disociación muy similares. La excepción es, una vez más, la baja intensidad y poca definición de la señal dicróica de **GC7** en comparación con **GC\*<sub>ref</sub>(R)**. Además, hay que destacar la diferencia en el tipo de CD registrado en THF y tolueno para **GC7** (comparar *Figuras 1.12* y *1.15*), lo que podría indicar que se obtienen productos asociados superiores al ciclo (véase más adelante).



*Figura 1.14.- (De izquierda a derecha) Espectros de CD, absorción y emisión de soluciones de **GC\*<sub>ref</sub>(R)** en tolueno sometidos a una variación de temperatura de 368 a 278 K. a)  $5 \cdot 10^{-4}$  M, b)  $5 \cdot 10^{-5}$  M y c)  $5 \cdot 10^{-6}$  M.*



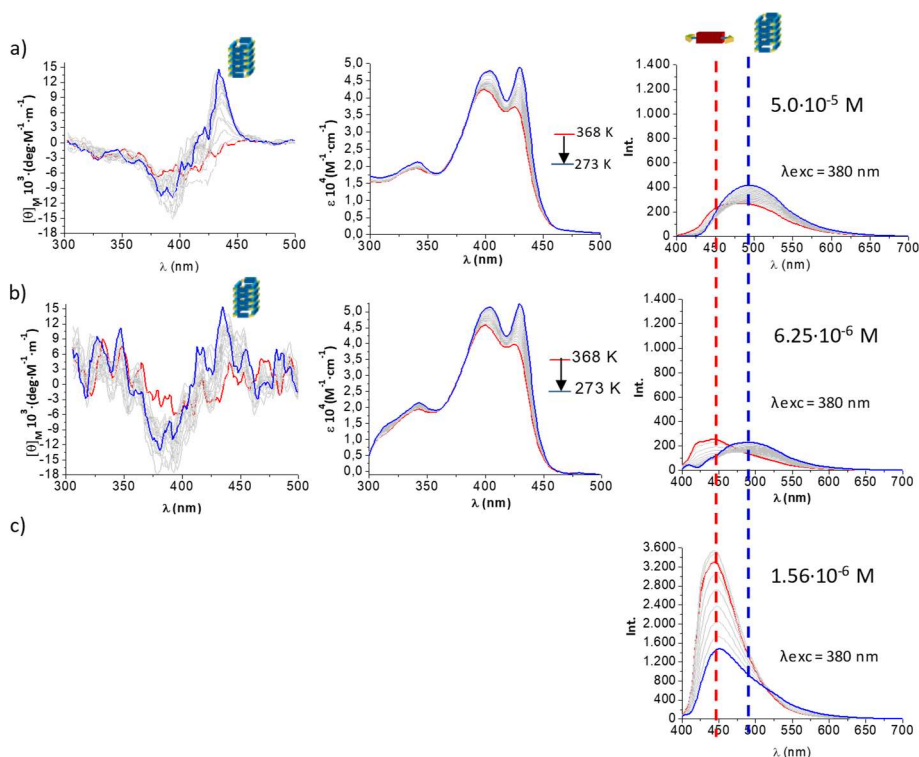


Figura 1.15.- (De izquierda a derecha) Espectros de CD, absorción y emisión de soluciones de **GC7** en tolueno sometidos a una variación de temperatura de 328 a 268 K a una concentración de a)  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M, b)  $6.25 \cdot 10^{-6}$  M y c)  $1.56 \cdot 10^{-6}$  M.

En definitiva, las medidas realizadas indican que los compuestos con bloque central anfífilo **GC4/GC7** sufren un comportamiento supramolecular muy parecido al de los compuestos con bloque central simétrico **GC<sub>ref</sub>/GC<sub>ref</sub>\***. En ambos casos se forman tetrámeros cíclicos autoensamblados cuya disociación en monómeros se puede monitorizar por  $^1\text{H}$ -RMN en mezclas  $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$  o en  $\text{THF}-d_8$ . En estos espectros se observa un intercambio lento entre estas dos especies que se desplaza a la forma monomérica al aumentar la polaridad del disolvente, disminuir la concentración, o aumentar la temperatura. Los cambios espectroscópicos que se producen durante la ciclótetramerización, medidos por técnicas de absorción o emisión, son también muy similares para ambos tipos de compuestos, tanto cualitativa- como cuantitativamente. Los cambios observados en CD son, sin embargo, muy diferentes, y el tetrámero cíclico de **GC7** muestra una señal dicroica mucho menos definida que **GC<sub>ref</sub>(R)** o **GC<sub>ref</sub>(S)**, aunque esto era esperable debido a la asimetría del bloque central, la presencia de regioisómeros, y el hecho que **GC7** presenta solamente 1 carbono asimétrico. En cuanto a la estabilidad termodinámica del macrociclo, los experimentos de  $^1\text{H}$  RMN en función de la temperatura a distintas concentraciones indican que la  $K_T$

(y la *EM*) calculada para **GC4** sería muy similar a la previamente determinada para **GC<sub>ref</sub>**, en torno a  $10^{12} \text{ M}^{-3}$ . No obstante, las medidas realizadas en esta Tesis sugieren que el proceso de ciclotetramerización de **GC4** estaría entálpicamente penalizado pero entrópicamente favorecido con respecto al de **GC<sub>ref</sub>**.

### 1.2.2. Estudio del Equilibrio Macro ciclo-Nanotubo

#### *Estudios en mezclas de THF-Heptano*

Debido a que las soluciones de **GC<sup>\*</sup><sub>ref</sub>** en THF, tolueno y otros disolventes apolares no llevaban a una agregación superior al tetrámero (incluso a elevadas concentraciones y bajas temperaturas), y a la dificultad de estudiar los agregados superiores al ciclo para **GC7** en las mismas condiciones, se pasó a disminuir aún más la polaridad de los disolventes. En la literatura pueden encontrarse ejemplos utilizando MCH y dodecano como disolvente con el fin de conseguir un mayor estado de agregación gracias a su baja polaridad.<sup>89</sup> La menor polaridad de estos disolventes también conlleva una menor solubilidad de nuestros compuestos, incluso a altas temperaturas, lo que empuja al desarrollo de una nueva estrategia que solvente este problema. Dicha estrategia consiste en disolver el compuesto en la mínima cantidad de un “buen disolvente” (THF,  $\text{CHCl}_3$ , tolueno) y posteriormente añadir el disolvente apolar o “mal disolvente” (MCH, heptano, decano).<sup>90</sup> Se ha constatado, tanto en el desarrollo de esta tesis como en estudios previos del grupo, que ese mínimo volumen de buen disolvente es suficiente para disolver la molécula y al mismo tiempo la presencia del disolvente apolar favorece la polimerización supramolecular. En base a esto, se han probado varias mezclas de disolventes, así como distintas proporciones de cada uno, siendo la mezcla THF-Heptano la que mejores resultados aporta. En la *Figura 1.16* se muestran los espectros de CD, absorción y emisión para disoluciones  $3.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  de **GC<sup>\*</sup><sub>ref</sub>(S)** (en este caso se utilizó el enantiómero contrario a los experimentos mostrados anteriormente en las *Figuras 1.11 y 1.14*) y **GC7** en mezclas con distinta proporción THF-Heptano a temperatura ambiente, así como el valor de la señal dicroica a la longitud de onda donde se produce el máximo cambio de variación para cada especie de agregación de **GC<sup>\*</sup><sub>ref</sub>(S)** y **GC7**, frente a la proporción de heptano (%Hept) en la mezcla de disolventes utilizada (*Figura 1.16b y 1.16d*).

---

<sup>89</sup> a) S. Ogi; K. Sugiyasu; S. Manna; S. Samitsu; M. Takeuchi, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 188; b) K. V. Rao; D. Miyajima; A. Nihonyanagi; T. Aida, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1133.

<sup>90</sup> P.A. Korevaar; C. Shaefer; T.F.A. de Greef; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13482.

En el caso de **GC\*<sub>ref</sub>(S)** (*Figura 1.16a,b*) la variación de la proporción de ambos disolventes a esta concentración es suficiente para observar los equilibrios monómero-tetrámero y tetrámero nanotubo. En THF puro, cuando el porcentaje en volumen de heptano es %Hept = 0, los espectros obtenidos corresponden a la especie monomérica: señal dicroica nula, absorción con máximos a 397 y 416 nm, y emisión intensa y desplazada al azul con un máximo a 449 nm. El proceso de ciclotetramerización comienza con pequeñas fracciones de heptano y continua hasta %Hept = 70. Los cambios espectroscópicos observados son muy parecidos a los descritos en la *Figura 1.11*: la aparición de una señal de CD con efecto Cotton negativo, un máximo de absorción desplazado hacia el rojo, y una emisión menos intensa y considerablemente desplazada hacia el rojo, con máximo a 525 nm. Ahora bien, al aumentar la proporción de heptano por encima de %Hept > 80, se observa el inicio del proceso de polimerización supramolecular de los macrociclos. Los productos obtenidos a proporciones de heptano del 96% muestran una señal dicroica muy diferente, con máximos a 400 (-) y 432 (+) nm, una absorción aún más desplazada hacia el rojo con máximos a 401 nm y 429 nm, y una emisión que se desplaza levemente hacia el azul en comparación con la de los tetrámeros cíclico, con máximo a 506 nm.

Quando se realiza el mismo experimento para **GC7** se obtienen resultados bastante diferentes. En primer lugar, en la solución de THF puro (%Hept = 0) se parte ya de cierta cantidad de tetrámero, lo que queda patente por la presencia de señal dicroica para esta solución con un máximo a 432 (-) nm, ausente en el caso de **GC\*<sub>ref</sub>(S)**. El aumento de la proporción de heptano parece estabilizar el macrociclo, y la señal de CD aumenta en intensidad levemente hasta %Hept = 20. A partir de este momento, se observa un cambio gradual en la señal de CD, que se estabiliza hasta %Hept = 70. La especie resultante muestra un espectro de CD que se parece mucho al obtenido para el polímero supramolecular de **GC\*<sub>ref</sub>(S)**, con máximos a 435 (+) y 392 (-) nm, una absorción con máximos a 400 y 431 nm, y una emisión de menor intensidad y desplazada a 498 nm. Estas características espectroscópicas parecen indicar que el proceso de polimerización de **GC7** comienza a proporciones de heptano bastante menores que para **GC\*<sub>ref</sub>** (%Hept = 20 frente a 80, respectivamente), lo que podría atribuirse a efectos solvofóbicos producidos por la baja afinidad de las cadenas de etilenglicol por el medio relativamente rico en heptano. Sorprendentemente, a proporciones de heptano superiores a 70% se observa un nuevo cambio que finaliza (a %Hept = 99), en un espectro de CD muy diferente y un leve desplazamiento del máximo de emisión hacia el rojo.

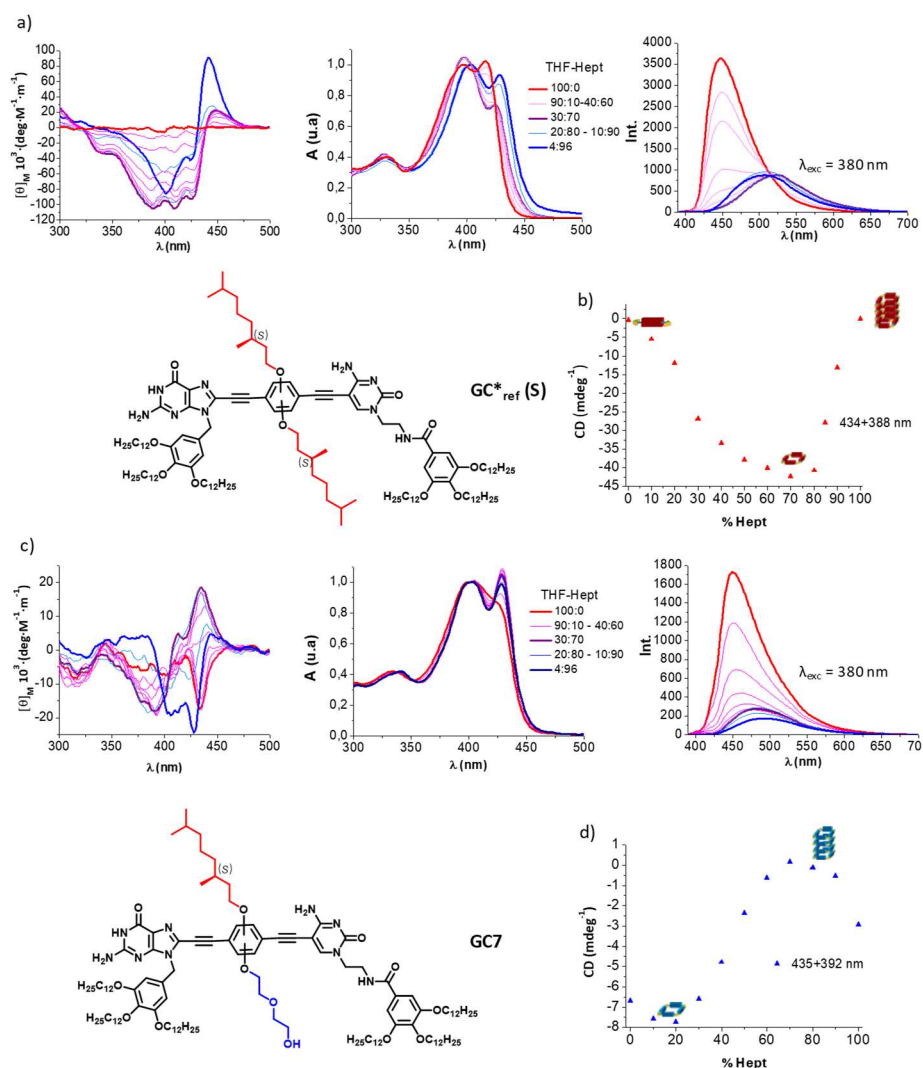


Figura 1.16.- (De izquierda a derecha) Espectros de CD, absorción y emisión de (a)  $GC^*_{ref}(S)$  y (c)  $GC7$  para una solución a  $3.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  en distintas mezclas THF-Hept. Representación de la suma de los valores de CD a (b) 434+388 nm para  $GC^*_{ref}(S)$  y (d) 435 + 392 nm para  $GC7$  frente al %Hept.

## Efectos Cinéticos

Como se describe a continuación, otra diferencia remarcable entre  $GC^*_{ref}(S)$  y  $GC7$  es la presencia de efectos cinéticos en este último. Es decir, las características espectroscópicas, sobre todo de CD, evolucionan en determinados casos con el tiempo y/o la temperatura, hasta llegar a un estado estacionario que correspondería con el agregado termodinámico. Todos los espectros mostrados en la figura anterior (Figura 1.16) corresponden a muestras estabilizadas durante 48 horas (ver más abajo). Sin embargo, como se muestra en la Figura 1.17, para

disoluciones de **GC7** a  $3.0 \cdot 10^{-5}$  M en proporciones THF-Heptano diferentes, los espectros de algunas muestras evolucionan con el tiempo. Como puede observarse, a grandes proporciones de THF se da una inversión en el signo de la señal dicroica (*Figura 1.17g-k*). Nada más disolverse, la muestra presenta un efecto Cotton positivo que recuerda de nuevo al del polímero supramolecular de **GC\*<sub>ref</sub>(S)**, con máximos a 435 (+) y 392 (-) nm. Con el tiempo, el espectro evoluciona hasta obtener mayoritariamente la señal dicroica de la especie tetramérica descrita anteriormente (ver, por ejemplo, *Figura 1.11*). Estos cambios pueden apreciarse mejor en la *Figura 1.17*, donde se monitoriza la evolución de la señal de CD con el tiempo tras añadir el disolvente. Además, esta transformación se produce a mayor velocidad cuanto mayor proporción de componente polar (THF) hay en la disolución y cuanto mayor es la temperatura. Todas estas observaciones son compatibles con la hipótesis de que **GC7** se encontraría en un primer momento en un estado más agregado, proveniente del sólido recién solubilizado, que, lentamente, se desagrega hasta el producto termodinámico (*Figura 1.17l*).

Sin embargo, a partir de proporciones de heptano del 70%, dichos cambios espectrales en función del tiempo no tienen lugar, y el espectro de la especie recién solubilizada desde el estado sólido y la especie estabilizada en disolución con el tiempo son idénticos (*Figura 1.17c-e*). Esto es de nuevo compatible con la hipótesis de que, a proporciones de hexano en torno a ese valor, **GC7** forma agregados poliméricos superiores al tetrámero cíclico (presumiblemente nanotubos, dado el parecido espectroscópico con los nanotubos autoensamblados de **GC\*<sub>ref</sub>(S)**) tanto en el estado sólido como en disolución.

A partir de proporciones de heptano mayores de 80%, hasta 96% (*Figura 1.17a-c*), de nuevo hay un cambio en la forma de la señal dicroica con la mezcla de disolventes, pero no con el tiempo ni con la temperatura, lo que indicaría que se pasa a otro estado agregado termodinámicamente estable. La presencia de un nuevo tipo de agregado con un espectro de CD tan diferente al del polímero supramolecular de **GC\*<sub>ref</sub>(S)**, nos hizo pensar en realizar experimentos adicionales a proporciones de heptano de 96% con el fin de comprobar si esta especie era termodinámicamente estable. Para ello se realizaron rampas de temperatura a esta última disolución, calentándola hasta 328 K para después enfriarla lentamente hasta los 273 K. Los espectros tanto de CD como de absorción permanecieron prácticamente inalterables, siendo el espectro de emisión el único que pareció reflejar una leve desagregación.

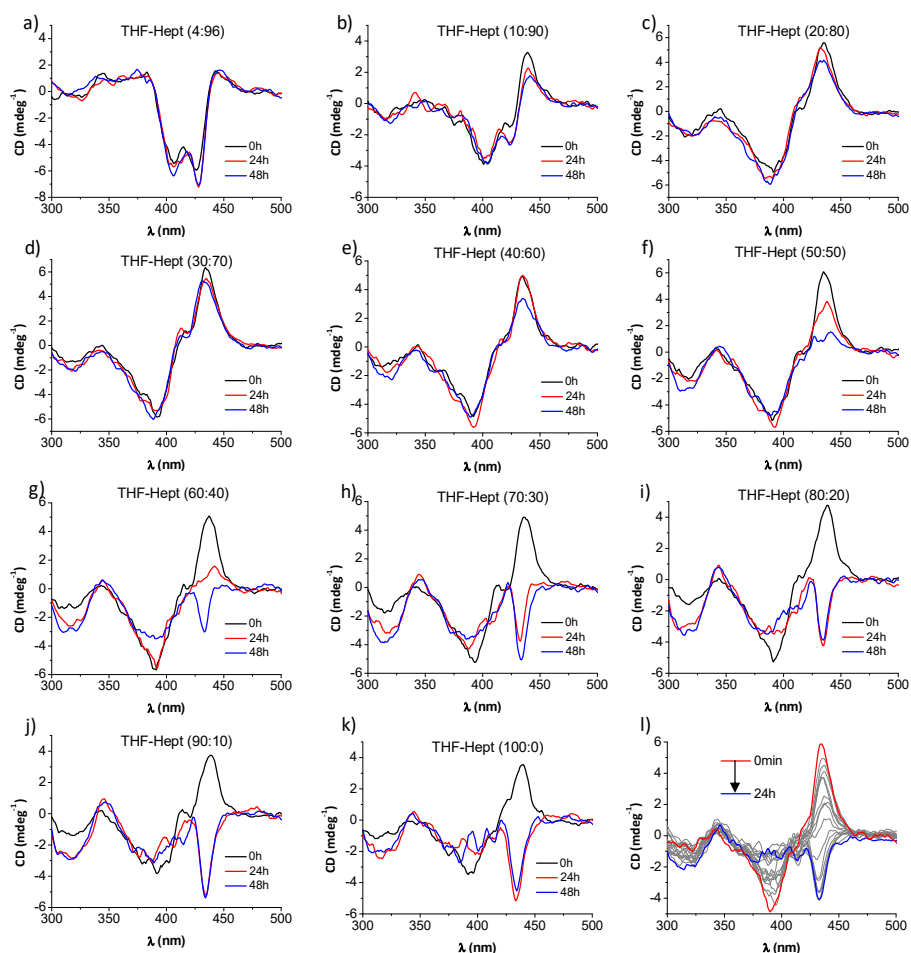
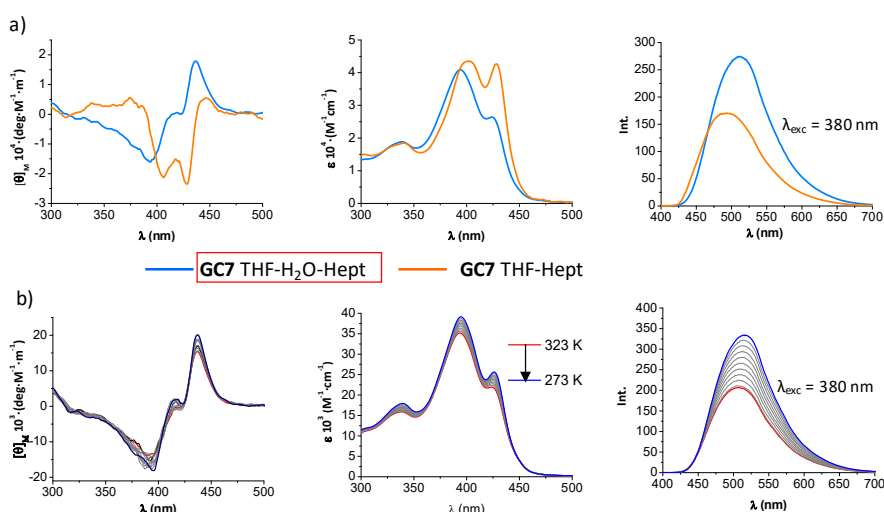


Figura 1.17.- Evolución con el tiempo de los espectros de CD de una solución  $3.0 \cdot 10^{-5}$  M de **GC7** en THF-Hept desde una proporción (a) 4:96 hasta (k) 100:0; (l) Evolución de la señal de CD de **GC7** en THF-Hept (100:0) en intervalos de tiempo menores.

### Efecto de la adición de trazas de agua

Otro experimento que se realizó con el fin de estudiar el agregado formado en las mezclas con mayor proporción de heptano, consistió en la adición de una pequeña cantidad de agua en el THF (0.07%), de forma que la proporción final de disolventes se mantuvo en 3.93:0.07:96.00 (THF/H<sub>2</sub>O/Heptano). Esta muestra también se estudió con objeto de tener una referencia para los experimentos que se explicarán a continuación con los colorantes, ya que estos se mezclaban desde disoluciones más concentradas de mezclas de THF-H<sub>2</sub>O. De nuevo, se evidenció un cambio significativo en el espectro de CD de la muestra tras la adición de trazas de agua (Figura 1.18). En este caso, el producto final posee las características espectroscópicas típicas de los nanotubos autoensamblados de **GC\*<sub>ref</sub>(S)** o **GC7**,

con un espectro de CD con efecto Cotton positivo, con máximos a 392 (-) y 432 (+) nm. Con objeto de estudiar la estabilidad de dichos nanotubos, se llevó a cabo un experimento dependiente de la temperatura con la solución de **GC7** en presencia de trazas de agua (*Figura 1.18b*). Al igual que ocurriese con el ensayo análogo realizado en ausencia de agua mencionado anteriormente, todos los espectros registrados permanecen sin cambios sustanciales, lo que implicaría que el agregado supramolecular formado en esas condiciones es lo suficientemente estable como para no sufrir alteraciones perceptibles con estos cambios de temperatura.



*Figura 1.18.- (De izquierda a derecha) Espectros de CD, absorción y emisión a  $\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$  de soluciones de (a) **GC7** a  $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  en THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00) (línea azul) y **GC7** a  $3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  en THF-H<sub>2</sub>O-Hept (4.00:0.00:96.00) (línea naranja); b) Experimentos de variación de temperatura de 323 a 273 K de una solución de **GC7** a  $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  en THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00).*

Todos los experimentos realizados con **GC7** en mezclas de disolventes, y en particular estos dos últimos, parecen constatar la influencia de la solvatación en función de la proporción de disolventes empleada en el estado de agregación de **GC7**, algo que no se observó en ningún caso con el producto de referencia **GC\*<sub>ref</sub>(S)**. Si se promueve la formación de nanotubos a partir de una proporción relativa de heptano y las cadenas polares de **GC7** tienden a agruparse dentro del poro debido a su baja afinidad por este disolvente apolar, el componente polar de la mezcla (THF) tenderá a rellenar los huecos vacíos en el poro y a solvatar las cadenas de etilenglicol. Esa tendencia a la agrupación en el poro, causada por fuertes interacciones solvofóbicas, podría explicar por qué los tetrámeros de **GC7** comienzan su polimerización a proporciones de heptano considerablemente

inferiores ( $> 20\text{-}30\%$ ) que  $\text{GC}^*_{\text{ref}}(\text{S})$  ( $> 80\%$ ), como se demostró en los experimentos plasmados en la *Figura 1.16*. Ahora bien, el nanotubo polimérico es estable siempre que haya suficiente cantidad de THF que pueda incluirse en el poro para solvatar las cadenas polares. Tal vez cuando el THF se agota del medio, como en las mezclas con la máxima cantidad de heptano (96%), el polímero cambia su ordenamiento quiral o deja de ser estable y colapsa. Esta situación volvería a cambiar drásticamente al añadir trazas de agua. Este disolvente no es miscible con el heptano y es idóneo para solvatar las cadenas de etilenglicol del interior del poro, lo que volvería a favorecer la formación del agregado tubular (*Figura 1.18*).

### 1.2.3. Estudios de microscopía

Como ya se hiciera en estudios previos en el grupo de investigación, para confirmar la morfología tubular de los agregados finales obtenidos a elevados porcentajes de heptano, se desarrollaron estudios por microscopía, concretamente por microscopia de transmisión electrónica (TEM). Los modelos computacionales (*Figuras 1.19e* y *1.20e*) realizados con este tipo de polímeros de sección cíclica indican un tamaño interior del poro de 2.1-2.4 nm y un diámetro de la sección rígida  $\pi$ -conjugada del tubo, donde se encontrarían también los anillos bencílicos anclados a las bases nucleicas, de entre 3.7 y 4.9 nm. Por último, el diámetro total, donde se incluirían las cadenas alquílicas en una conformación extendida sería de 6.8-8.1 nm.

Basándonos en los resultados espectroscópicos, y concretamente en las medidas obtenidas por CD, y comparándolos con los obtenidos con los compuestos de referencia  $\text{GC}^*_{\text{ref}}$ , se analizaron muestras de **GC7** en distintas mezclas THF-Heptano a  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M: THF-Hept (40:60), THF-Hept (4:96) y THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00). Tras dejarlas un tiempo en disolución de 1 a 5 días a temperatura ambiente se gotearon sobre una rejilla de cobre formvar de 200 *mesh* recubierta de carbón y se analizaron a través de un equipo JEOL JEM 1400 PLUS a voltaje 40-120 kV.<sup>91</sup> Gracias a los ensayos con esta técnica realizados previamente en el grupo con compuestos similares (*Figura 1.19*), se sabe que puesto que no se utiliza tinción para dar contraste, y dado que los átomos en los

---

<sup>91</sup> Lógicamente, aunque la preparación de la muestra es algo determinante a la hora de conseguir observar los agregados tubulares, debe tenerse en cuenta que las condiciones experimentales (fundamentalmente concentración y composición del disolvente) una vez se deposita la gota de la solución correspondiente, cambian sin un control que permita saber exactamente en qué situación final se encuentran los agregados observados.



nanotubos no poseen una gran densidad electrónica, éstos únicamente pueden observarse en regiones de alto contraste (fondo oscuro) como franjas más claras.

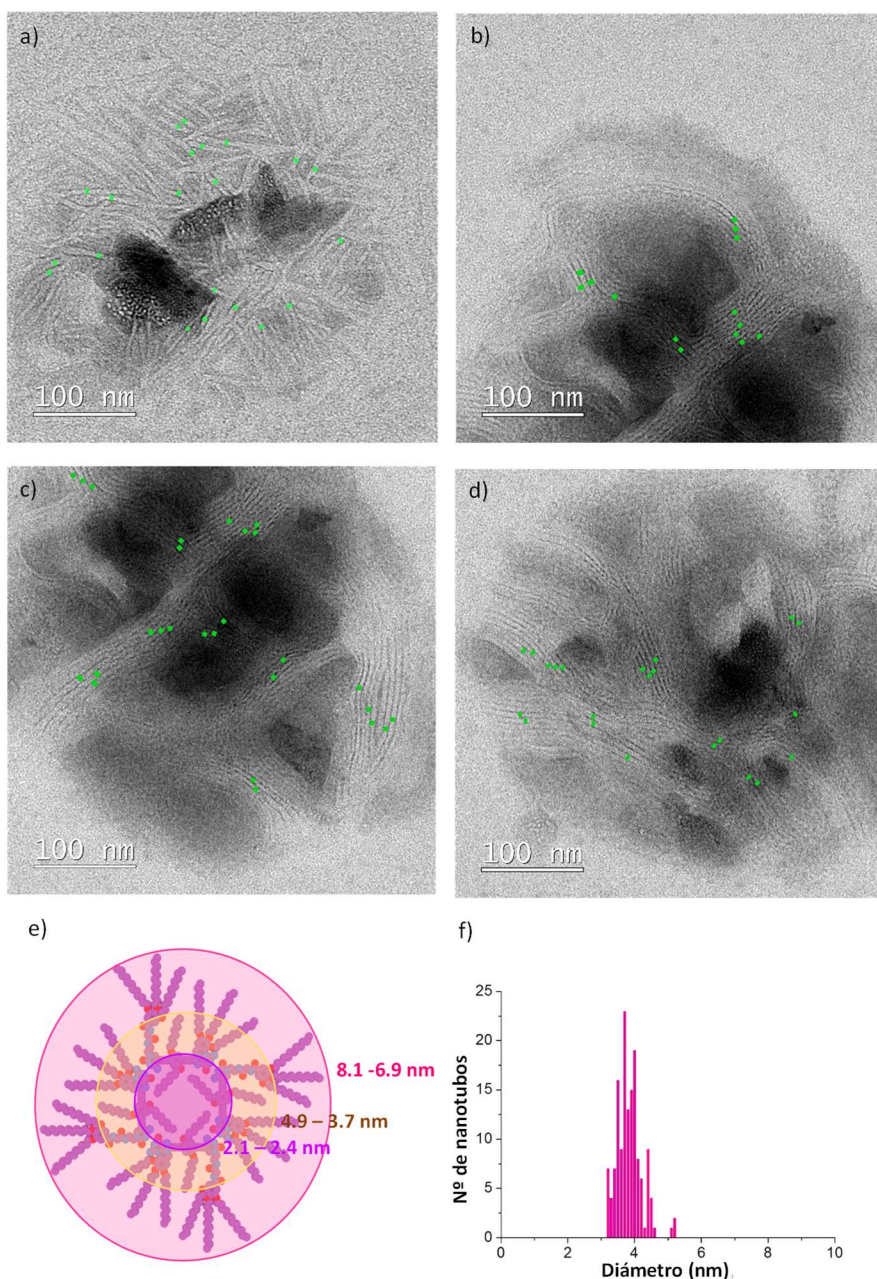


Figura 1.19.- (a-d) Imágenes de TEM para soluciones depositadas sobre HOPG de soluciones de  $GC^*_{ref}(S)$  ( $1.0 \cdot 10^{-5} M$ ) en THF-Hept (0.01:0.99) tras 3 días en disolución; e) modelo teórico de las medidas del ciclo tetramérico que compone la sección de los nanotubos; f) nº de nanotubos vs diámetro (nm) de las muestras medidas por TEM.

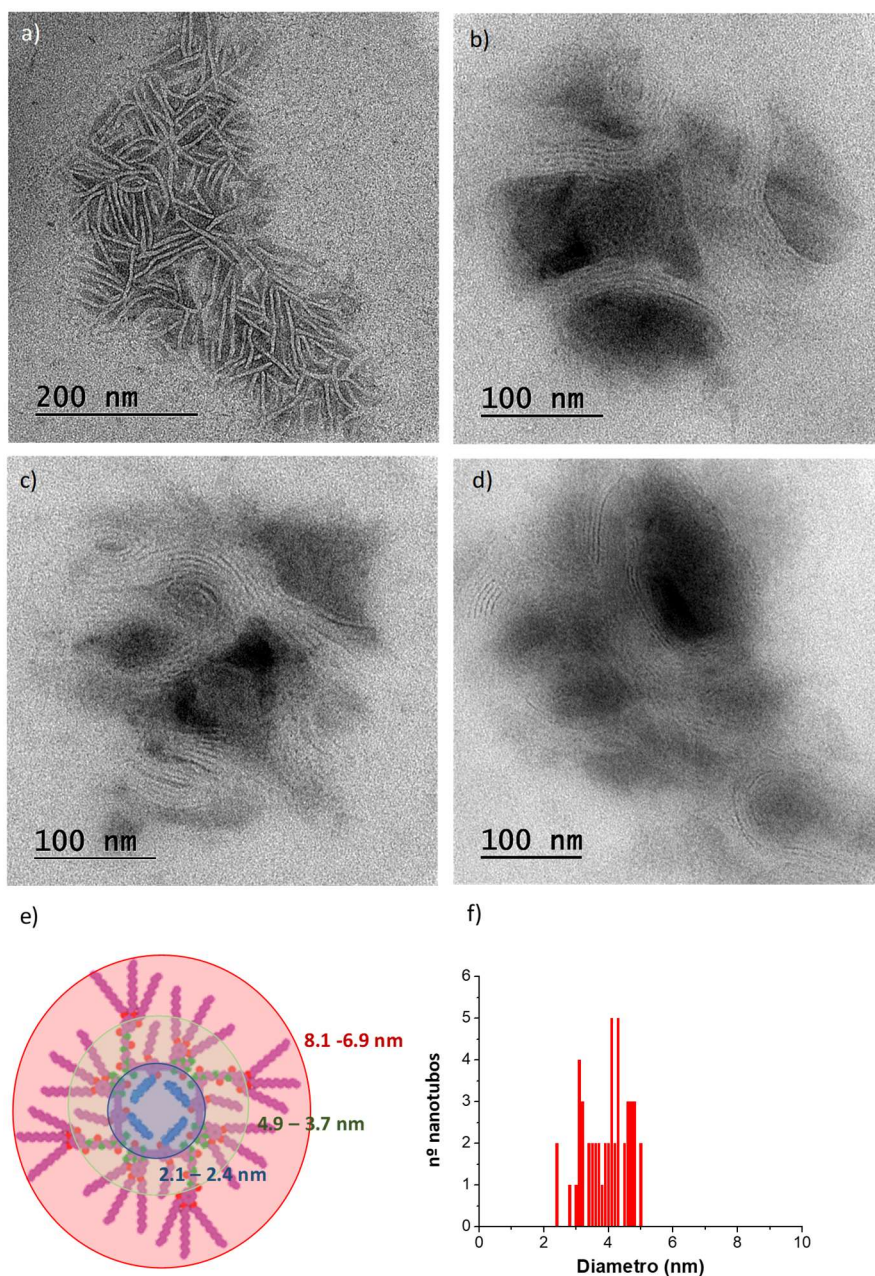


Figura 1.20.- Imágenes de TEM para soluciones depositadas tras 24 h en disolución sobre HOPG de soluciones de **GC7** ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  M) en (a) THF- $H_2O$ -Hept (3.93:0.07:96.00), (b y c) THF-Hept (4.00:96.00) y (d) THF-Hept (40.00:60.00); (e) modelo teórico de una vista frontal de una sección de nanotubo y sus dimensiones; (f) representación del número de tubos vs diámetro en nm.

Las Figuras 1.19 y 1.20 muestran, respectivamente, una selección de imágenes obtenidas para **GC\*<sub>ref</sub>(S)** y **GC7**. Como puede observarse, la morfología de los agregados visualizada es prácticamente idéntica. En el caso de las soluciones de

**GC7** mencionadas anteriormente, todas ellas mostraron la formación de nanotubos en las deposiciones realizadas tras 24 horas en disolución, de diámetro similares entre ellos (*Figura 1.20*) y comparables a los observados a través de la misma técnica para los nanotubos de **GC\*<sub>ref</sub>(S)** de 3.9 nm (*Fig. 1.19*). Concretamente, el diámetro medio medido para los nanotubos formados por **GC7** es de  $4.03 \pm 0.55$  nm, cuya distribución por tamaños queda representada en la *Figura 1.19f*. Este diámetro, como así ocurrió en el análisis de **GC\*<sub>ref</sub>**, concuerda con las medidas esperadas por el modelo teórico para la sección aromática rígida del tetrámero (*Fig 1.20e*). Además, aunque en ocasiones se observa una organización de los agregados tubulares formados más aleatoria y separados individualmente (*Figura 1.20a*), lo más habitual es que se presenten con una distribución que se asemeja más a una “huella dactilar”, donde los nanotubos se agrupan en “manojos” (*Figura 1.19b-d*). Sin embargo, teniendo en cuenta las imágenes de la *Figura 1.19* para **GC\*<sub>ref</sub>(S)**, este cambio de distribución en el ordenamiento de los nanotubos no puede achacarse a la presencia o ausencia de agua dado que se pueden observar el mismo tipo de comportamiento en las muestras medidas para **GC\*<sub>ref</sub>(S)** en THF-Hept (0.01:0.99).

### 1.3. Estudios de Inclusión de Colorantes

#### *Elección de colorantes y condiciones*

Una vez definidas las condiciones necesarias para la obtención de agregados tubulares con el compuesto **GC7**, se pasó a evaluar su capacidad para solubilizar moléculas hidrófilas en un entorno apolar. Como se ha comentado anteriormente, uno de los objetivos de esta *Tesis Doctoral* trata de demostrar que se puede modular la naturaleza química del poro de los nanotubos autoensamblados (hidrófila o hidrófoba) por interacciones solvofóbicas, y lograr la encapsulación de moléculas de colorante con escasa afinidad por el medio disolvente exterior (insolubles), y mayor afinidad por el poro de los nanotubos. La solubilización de tales moléculas de colorante por los nanotubos sería una prueba importante de que se ha logrado modular el recubrimiento químico interior, y que este es capaz de reconocer y albergar moléculas de polaridad afín.



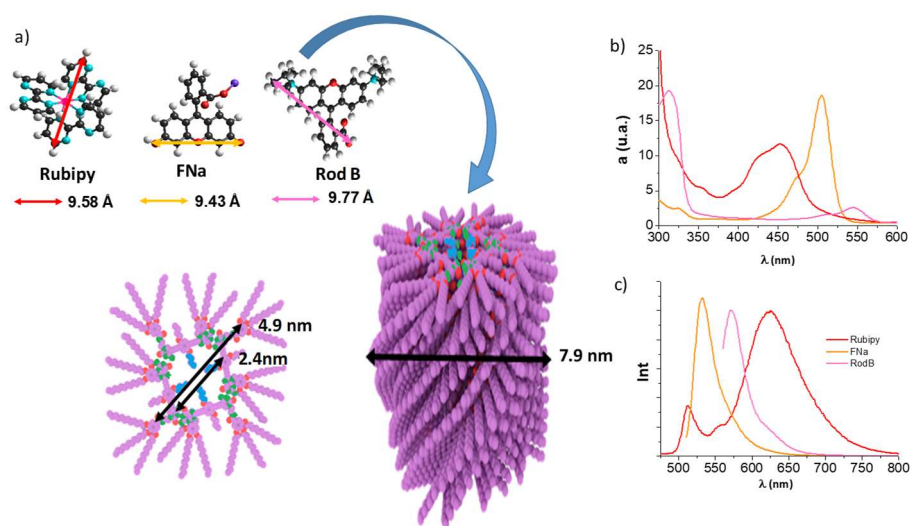


Figura 1.21.- a) Estructura de los 3 colorantes utilizados, así como su tamaño estimado según la figura 1.20e y el del correspondiente poro formado por el monómero **GC7** al agregarse en ciclo tetramérico (izquierda) o agregado tubular (derecha); Espectros de los colorantes disueltos en THF-H<sub>2</sub>O (10:1) de b) absorción y c) emisión excitados al máximo de absorción de cada uno.

Para ello se eligieron como moléculas hidrófilas una serie de colorantes (compuestos cromóforos) cuya solubilidad en medios orgánicos apolares es muy reducida. Aunque inicialmente se planteó el estudio con un número mayor de colorantes, finalmente los seleccionados fueron la fluoresceína sódica (**FNa**), la rodamina B (**RodB**) y la rutenio(II) tris(bipiridina) (**Rubipy**), cuya estructura y tamaño se muestra en la *Figura 1.21*. Además de su naturaleza hidrófila y de poseer un tamaño compatible con el del poro del nanotubo supramolecular, estas moléculas poseen una banda de absorción y emisión lo suficientemente alejadas de las características de nuestro monómero agregado como para distinguirlas claramente en caso de aparecer conjuntamente (*Figura 1.21b-c*). También se evaluó la influencia de su naturaleza iónica (es decir, catiónica (**RodB/Rubipy**) o aniónica (**FNa**)) en la afinidad por el poro hidrófilo, y por lo tanto en su mejor solubilización en medio apolar.

Elegidos los colorantes a utilizar, se buscaron las condiciones óptimas para realizar los ensayos. Se evaluaron distintas formas de mezclar monómero y colorante: a) extracción sólido-líquido, en la que un exceso de colorante sólido se agito durante un tiempo en presencia de una disolución de monómero, b) extracción líquido-líquido, en la que una disolución saturada acuosa del colorante se puso en contacto con una mezcla apolar del monómero, o, por último, c) la inyección de una solución “madre” de colorante, de concentración conocida, sobre la

disolución de monómero. Por razones de reproducibilidad y exactitud, se eligió finalmente este último método de mezcla, que se detalla a continuación. Para cada colorante, se evaluaron tres muestras:

- (1) Monómero **GC7** solo. Con el fin de lograr una mayor resolución de los espectros de absorción y CD, se eligió una concentración final constante de monómero **GC7** de  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M, que da lugar a absorbancias de aproximadamente 2.0.
- (2) Monómero **GC7** y colorante. Tras tantear la mejor proporción de equivalentes entre monómero y colorante, y siempre buscando que ésta fuera lo más grande posible con el fin de que el proceso de extracción fuese lo más selectivo posible, se fijó una proporción **GC7**/colorante (2:1). Puesto que la concentración de **GC7** siempre será en estos casos de  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M, la de colorante será  $2.5 \cdot 10^{-5}$  M, lo que no implicaría necesariamente una solubilización total de este último (ver más adelante).
- (3) Colorante solo a una concentración de  $2.5 \cdot 10^{-5}$  M. Dependiendo de la mezcla de disolventes utilizada serán más o menos soluble.

Todas las soluciones tipo indicadas anteriormente, se prepararon a partir de una solución “madre” de monómero  $1.5 \cdot 10^{-3}$  M en THF y otra de cada colorante  $3.0 \cdot 10^{-3}$  M en THF-H<sub>2</sub>O (10:1).<sup>92</sup> Para obtener la solución donde se mezclan ambos compuestos, tipo (2), se tomaron 0.1 mL de solución madre de monómero y se adicionaron las cantidades correspondientes de THF-Hept determinadas para obtener la proporción indicada más abajo hasta un volumen total de 2.975 mL. Sobre ésta, se inyectaron 25 µL de la solución “madre” del colorante, de modo que las concentraciones finales son las indicadas anteriormente:  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M y  $2.5 \cdot 10^{-5}$  M, y la proporción de H<sub>2</sub>O es del 0.07%. Está pequeña cantidad de agua añadida es miscible con los demás disolventes de la muestra final, y no se observó separación de fases en ningún caso. De la misma manera, para preparar la muestra (1) de monómero se inyectó 25 µL de una mezcla THF-H<sub>2</sub>O (10:1) sin colorante, mientras que para preparar las muestras (3) de colorante, se inyectó la correspondiente disolución “madre” sobre la mezcla THF-heptano apropiada. De esta forma, las muestras finales (1)-(3) mantienen todas la misma concentración y proporción de disolventes. Finalmente, las muestras se agitaron durante unas horas y se dejaron reposar toda la noche. Distintos ensayos demostraron también

---

<sup>92</sup> Inicialmente se pensó en utilizar THF como disolvente para estas disoluciones “madre” de colorante, pero las pruebas iniciales de solubilidad para los colorantes elegidos demostraron que se necesitaba una mínima cantidad de agua para poder solubilizarlos totalmente, de ahí la utilización de una mezcla THF-H<sub>2</sub>O (10:1).

que el momento de adición de los colorantes a las soluciones de **GC7** no era muy relevante.

Además, con objeto de evaluar la especificidad de las distintas especies supramoleculares en medios apolares en la encapsulación/solvatación de los colorantes hidrosolubles, se utilizaron 3 mezclas de disolventes en los que se varió la proporción THF-heptano, de forma que se influyese en el estado de agregación monómero-tetrámero-nanotubo, de acuerdo con los estudios realizados previamente. Todas ellas, como se ha indicado anteriormente, llevan una mínima cantidad de H<sub>2</sub>O (0.07%), proveniente de las disoluciones “madre” de colorante.

(A) THF-H<sub>2</sub>O-heptano (99.93:0.07:0.00), donde se espera obtener fundamentalmente monómero en equilibrio con pequeñas cantidades de tetrámero cíclico. Como se mostrará más adelante, en esta mezcla sin heptano los colorantes eran parcialmente solubles, aún en la ausencia de monómero.

(B) THF-H<sub>2</sub>O-heptano (39.93:0.07:60.00), donde el tetrámero cíclico estaría fuertemente estabilizado y sería la especie mayoritaria en disolución, aunque no se debería descartar la presencia adicional de agregados superiores.

(C) THF-H<sub>2</sub>O-heptano (3.93:0.07:96.00), donde esperaríamos obtener nanotubos supramoleculares. La elevada proporción de heptano en estas últimas dos muestras anula drásticamente la solubilidad del colorante en las muestras sin monómero.

### ***Estudios espectroscópicos***

Como se ha indicado anteriormente, los estudios se llevaron a cabo con tres colorantes de naturaleza iónica distinta: la rutenio tris(bipiridina), la rodamina B (ambas catiónicas), y la fluoresceína sódica (aniónica). Todas las muestras de tipo (1)-(3) en los disolventes (A)-(C) se analizaron por espectroscopia de CD, absorción, emisión (excitando bien la banda de absorción del monómero, a 380 nm, o bien la de cada colorante), y excitación (también en la banda de emisión del monómero o del colorante).

### RUTENIO TRIS(BIPIRIDINA) (Rubipy)

En la *Figura 1.22* se muestran los espectros de CD, absorción, emisión a  $\lambda_{exc}= 380$  nm y 452 nm, así como los de excitación para disoluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M, de Rubipy  $2.5 \cdot 10^{-5}$  M y la mezcla de ambos en distintas mezclas de disolventes THF-H<sub>2</sub>O-Hept (A)-(C).

En las mezclas (A) y (B), con elevada proporción de THF, la **Rubipy** es parcialmente soluble, lo que queda de manifiesto con la aparición de una banda de absorción a aproximadamente 475 nm (*Figura 1.22 bA y bB*) y la banda de emisión de este cromóforo en la región de 550-750 nm, cuando se excita a  $\lambda_{exc} = 452$  nm (*Figura 1.22 dA y dB*). Esta absorción/emisión del colorante es parecida con o sin monómero presente en disolución. Por otro lado, atendiendo a las características espectroscópicas de **GC7**, no se producen cambios importantes en los espectros de CD, absorción o emisión en presencia o ausencia de colorante. Tal vez lo más destacable es el cambio en el espectro de CD en la mezcla (B) (*Figura 1.22aB*), que tiende a parecerse más al espectro característico del nanotubo, con un claro efecto Cotton positivo.

La mezcla (C), con mayor proporción de heptano, es bastante diferente. Si bien no se observan cambios en la absorción y CD del monómero al añadir el colorante, su emisión se ve fuertemente desactivada (*Figura 1.22cC*). Además, mientras que la **Rubipy** es totalmente insoluble por sí sola, como muestra su nula absorción y emisión (*Figura 1.22 bC y dC*), en el espectro de absorción de la mezcla se observa un hombro en torno a 475 nm (*Figura 1.22bC*) y la emisión característica de este colorante por encima de 550 nm (*Figura 1.22dC*). Esto parece indicar que **GC7**, en forma de nanotubos, está ayudando a solubilizar una pequeña cantidad de **Rubipy**, y que esta solubilización repercute en una desactivación notable de su emisión cuando es excitado directamente a  $\lambda_{exc}= 380$  nm. Los espectros de excitación, desgraciadamente, no aportan mucha información, ya que la débil emisión de la **Rubipy** solapa en gran medida con la emisión del nanotubo.

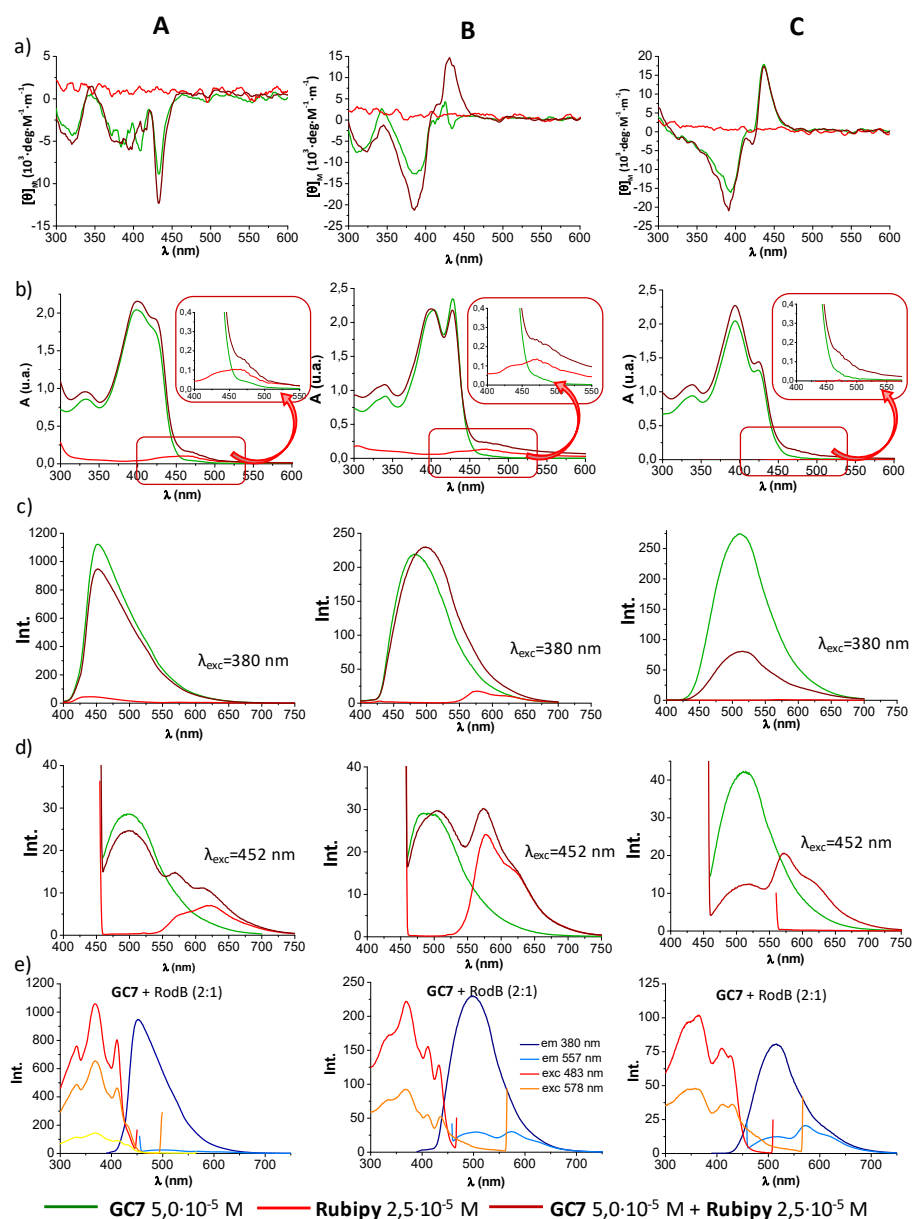


Figura 1.22.- (De izquierda a derecha) Espectros de a) dicroísmo circular, b) absorción, y emisión a c)  $\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$  y d)  $\lambda_{\text{exc}} = 452 \text{ nm}$  de soluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  (verde), **Rubipy**  $2.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  (rojo) y su mezcla (marrón) en **A**: THF-H<sub>2</sub>O-Hept (99.93:0.07:0.00), **B**: THF-H<sub>2</sub>O-Hept (39.93:0.07:60.00) y **C** THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00); e) Comparativa de los espectros de emisión y excitación para soluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  y **Rubipy**  $2.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ .



### FLUORESCENCIA SÓDICA (FNa)

La *Figura 1.23* muestra estudios análogos con **FNa**, cuyos resultados son bastante parecidos.

En la mezcla (A) y, en menor medida en la (B), la **FNa** es parcialmente soluble, lo que queda de manifiesto con la aparición de una banda de absorción a aproximadamente 520 nm (*Figura 1.23 bA y bB*) y la banda de emisión de este cromóforo con máximo a 529 nm, cuando se excita a  $\lambda_{exc} = 504$  nm (*Figura 1.23 dA y dB*). Parece, no obstante, que la presencia de **GC7** contribuye a una mayor solubilización de la **FNa** constatable en el incremento de absorción a 520 nm en las mezclas (*Figura 1.23 bA y bB*) y, sobre todo, en el notable aumento de la intensidad de emisión cuando se irradia este colorante (*Figura 1.23 dA y dB*). Estas diferencias son aún más notables en la mezcla (C): mientras que la **FNa** es totalmente insoluble en una muestra tan apolar, mostrando absorción y emisión nulas, estas características espectroscópicas sí que aparecen en presencia de los nanotubos de **GC7** (*Figuras 1.23 bC y dC*). De nuevo, parece que la presencia de esta molécula huésped contribuye a aumentar el grado de agregación del monómero, aunque los cambios en los espectros de CD no son excesivamente marcados.

Quizás el cambio más notable se observa en los espectros de emisión al irradiar **GC7** a  $\lambda_{exc} = 380$  nm. En presencia del colorante la emisión de **GC7** se ve desactivada, mientras que aparece un nuevo máximo muy claro a 529 nm, atribuible a la emisión de la **FNa**. Esto podría sugerir un proceso de transferencia de energía desde **GC7** a la **FNa**, y este es, de nuevo, más acusado cuanto más cantidad de heptano hay en la mezcla de disolventes (C) > (B) >> (A) (*Figuras 1.23d*), y por tanto cuanto mayor es el estado de agregación de **GC7**. Aunque la emisión del colorante sigue sin estar lo suficientemente separada de la del monómero, los espectros de excitación parecen estar de acuerdo con ese proceso de transferencia de energía, y muestran una contribución cada vez mayor de **GC7** a la emisión centrada a 529 nm, en el orden (C) > (B) >> (A), según se aumenta el grado de agregación.

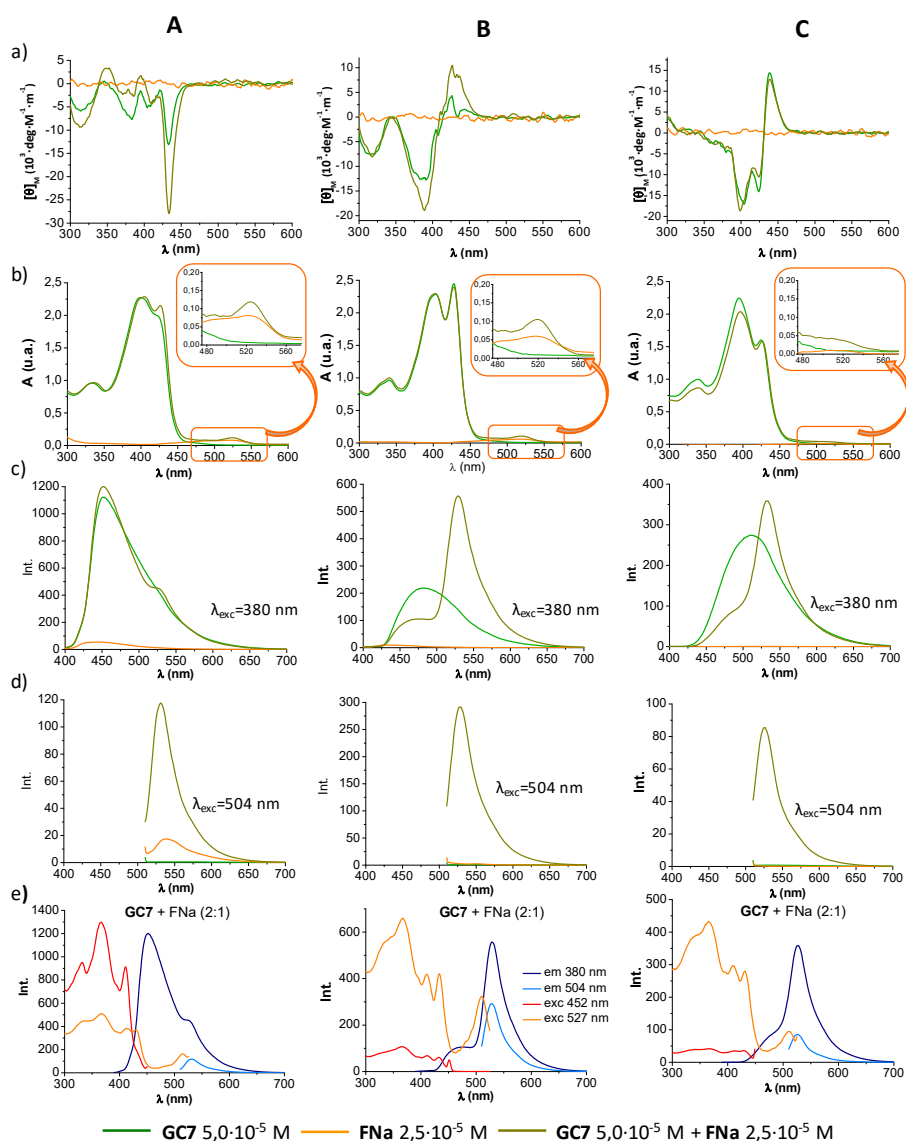


Figura 1.23.- (De izquierda a derecha) Espectros de a) dicroísmo circular, b) absorción, y emisión a c)  $\lambda_{exc} = 380$  nm y d)  $\lambda_{exc} = 504$  nm de soluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M (verde), **FNa**  $2.5 \cdot 10^{-5}$  M (amarillo) y su mezcla (caqui) en **A**: THF- $H_2O$ -Hept (99.93:0.07:0.00), **B**: THF- $H_2O$ -Hept (39.93:0.07:60.00) y **C** THF- $H_2O$ -Hept (3.93:0.07:96.00); e) Comparativa de los espectros de emisión y excitación para soluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M y **FNa**  $2.5 \cdot 10^{-5}$  M.

### RODAMINA B (Rod B)

Por último, la *Figura 1.24* muestra los estudios realizados con **RodB**. La absorción y emisión de este cromóforo se encuentran todavía más desplazadas hacia el rojo y por tanto separadas de las del monómero, con máximos a 557 y 576 nm, respectivamente.

En este caso la solubilización del colorante es bastante más clara y sólo ocurre para las mezclas de disolventes (A) (aunque la **RodB** es soluble por si sola en esa mezcla sin heptano) y (C) (donde la **RodB** es insoluble, pero se solubiliza en presencia de los nanotubos de **GC7**), pero no para la mezcla de polaridad intermedia (B). Esta observación queda patente con la aparición de las correspondientes bandas de absorción (*Figuras 1.24b*) y de emisión cuando se excita el colorante a  $\lambda_{\text{exc}} = 557\text{nm}$  (*Figuras 1.24d*), y parece indicar que la **RodB** se solubiliza eficientemente a altas proporciones de heptano cuando **GC7** se encuentra asociado en forma de nanotubo. De nuevo, en el caso de la mezcla (A), esta presencia del colorante parece estar relacionada con un incremento en el estado de agregación de **GC7**, reflejado en el cambio en la banda de absorción del monómero con y sin colorante y que se corrobora al observar el incremento de la señal dicróica para la mezcla de ambos componentes (*Figuras 1.24 bA y aA*).

Al fijarnos en las bandas de emisión excitando principalmente a **GC7** a  $\lambda_{\text{exc}}=380\text{ nm}$  (*Figuras 1.24c*), se vuelve a observar lo que podría ser un proceso de transferencia de energía de la molécula de monómero a la de colorante. Este proceso, que indica que ambos componentes se encuentran próximos, se identifica por una disminución de la emisión de **GC7** y un aumento de la de **RodB**, que es pequeño para la mezcla (A), nulo para la mezcla (B), y muy notable para la (C), lo que corrobora que la asociación de **GC7** en nanotubos aumenta la interacción con el huésped hidrófilo. Los espectros de excitación parecen corroborar este proceso de transferencia de energía, esta vez de forma más clara que en los dos casos anteriores. Tal y como muestra la *Figura 1.24eC*, la contribución de **GC7** a la emisión a 512 o a 570 nm es la misma, y los espectros de excitación aparecen solapados.

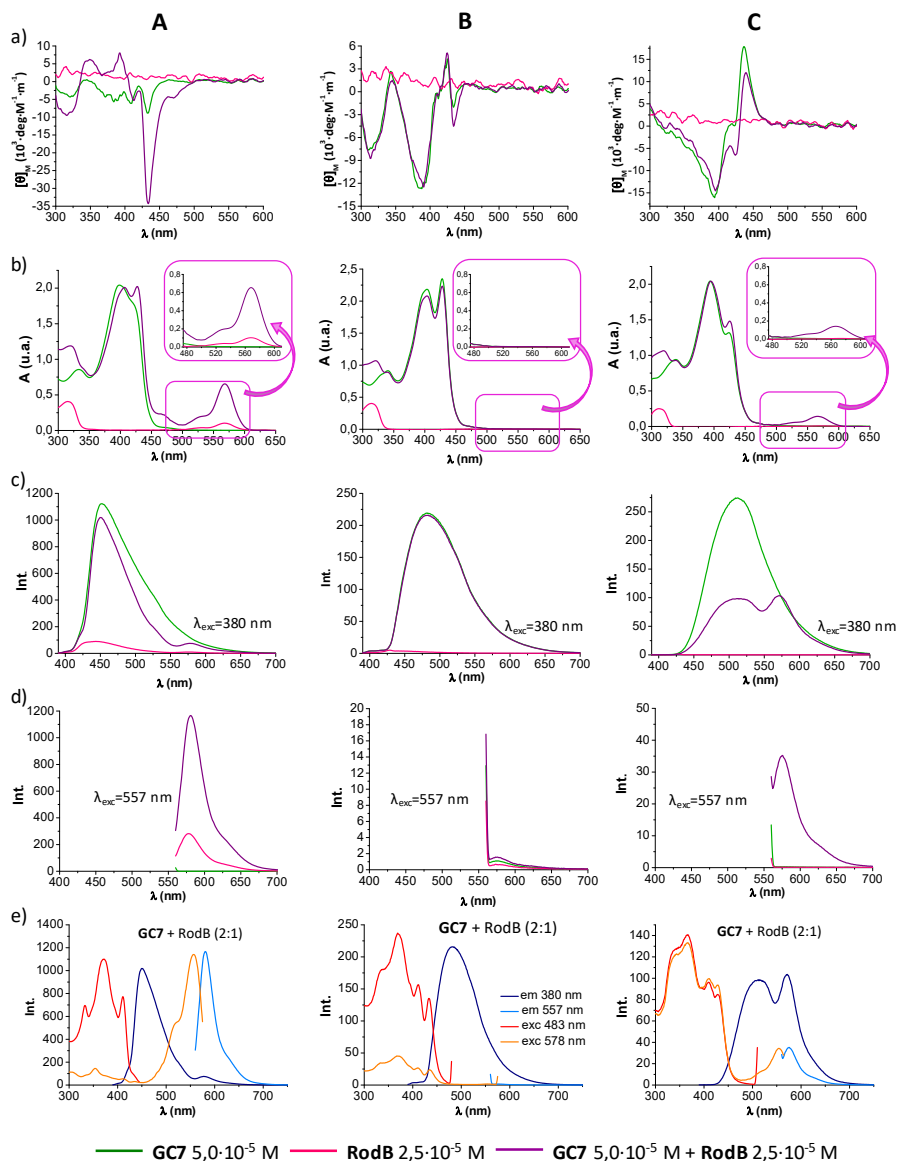


Figura 1.24.- (De izquierda a derecha) Espectros de a) dicroísmo circular, b) absorción, y emisión a c)  $\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$  y d)  $\lambda_{\text{exc}} = 557 \text{ nm}$  de soluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  (verde), **RodB**  $2.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  (rosa) y su mezcla (morado) en **A:** THF- $\text{H}_2\text{O}$ -Hept (99.93:0.07:0.00), **B:** THF- $\text{H}_2\text{O}$ -Hept (39.93:0.07:60.00) y **C** THF- $\text{H}_2\text{O}$ -Hept (3.93:0.07:96.00); e) Comparativa de los espectros de emisión y excitación para soluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  y **RodB**  $2.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ .

### ***Estudios comparativos con $GC^*_{ref}(S)$***

Puesto que el colorante más apropiado por sus características espectroscópicas de absorción y emisión parece ser la **RodB**, se realizó un estudio comparativo para confirmar este punto y ver si el proceso es realmente selectivo y debido a la presencia de la cadena hidrofílica en la estructura del compuesto **GC7**, o las causas de dicha solubilización se deben a otro tipo de interacción entre el monómero y el colorante. Para ello, se usará una vez más el producto  **$GC^*_{ref}(S)$** , carente de cadenas hidrófilas, como control.

Una vez comprobado que la adición de trazas de agua en el caso de  **$GC^*_{ref}(S)$**  no lleva a ninguna modificación de las señales espectroscópicas, y por tanto su estado de agregación permanece inalterable, se llevaron a cabo los mismos experimentos con **RodB** en las mismas condiciones que las realizadas con **GC7**, con excepción de su concentración. En ambos casos se utilizó aquella concentración con la que se obtenía la máxima intensidad en las señales dicróicas. Para **GC7** esa concentración es de  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M, mientras que para  **$GC^*_{ref}(S)$**  se utilizó  $3.0 \cdot 10^{-5}$  M, por lo que la proporción entre monómero y colorante en el segundo caso es aún mayor (1.2:1).

Los resultados obtenidos en la medición de las disoluciones anteriores se enseñan en la *Figura 1.25*.

Los espectros de CD (*Figura 1.25a*) no muestran cambio alguno en presencia o ausencia de **RodB**. En cuanto a los espectros de absorción (*Figura 1.25b*), aunque el blanco del colorante posee una banda con un máximo a 557 nm para las disoluciones (A) y (C) debido a una pequeña disolución del colorante, únicamente en el caso de la solución mezcla de monómero y colorante (C) (*Figura 1.25bC*), se observa una ligera banda a esta longitud correspondiente a la **RodB**, insuficiente para indicar la solubilización de ésta por parte del agregado. Esto mismo queda reflejado en la ligera disminución en la intensidad de la emisión a 380 nm de la solución en presencia de la **RodB** con respecto al blanco del producto  **$GC^*_{ref}(S)$**  (*Figura 1.25cC*). Ninguno de los espectros de emisión excitados al máximo de la banda de absorción de la **RodB** (557nm) indica la presencia de ésta en solución salvo en el blanco de la solución (A) (*Figura 1.25dA*). Por lo tanto, todos los espectros obtenidos para  **$GC^*_{ref}(S)$**  indican la ausencia de señales provenientes de la solubilización de la **RodB** a diferencia de lo que mostraban los resultados de la *Figura 1.24* para **GC7**. Esto confirma el hecho de que en iguales condiciones únicamente el compuesto portador de cadenas hidrófilas (**GC7**) es capaz de solubilizar el colorante.

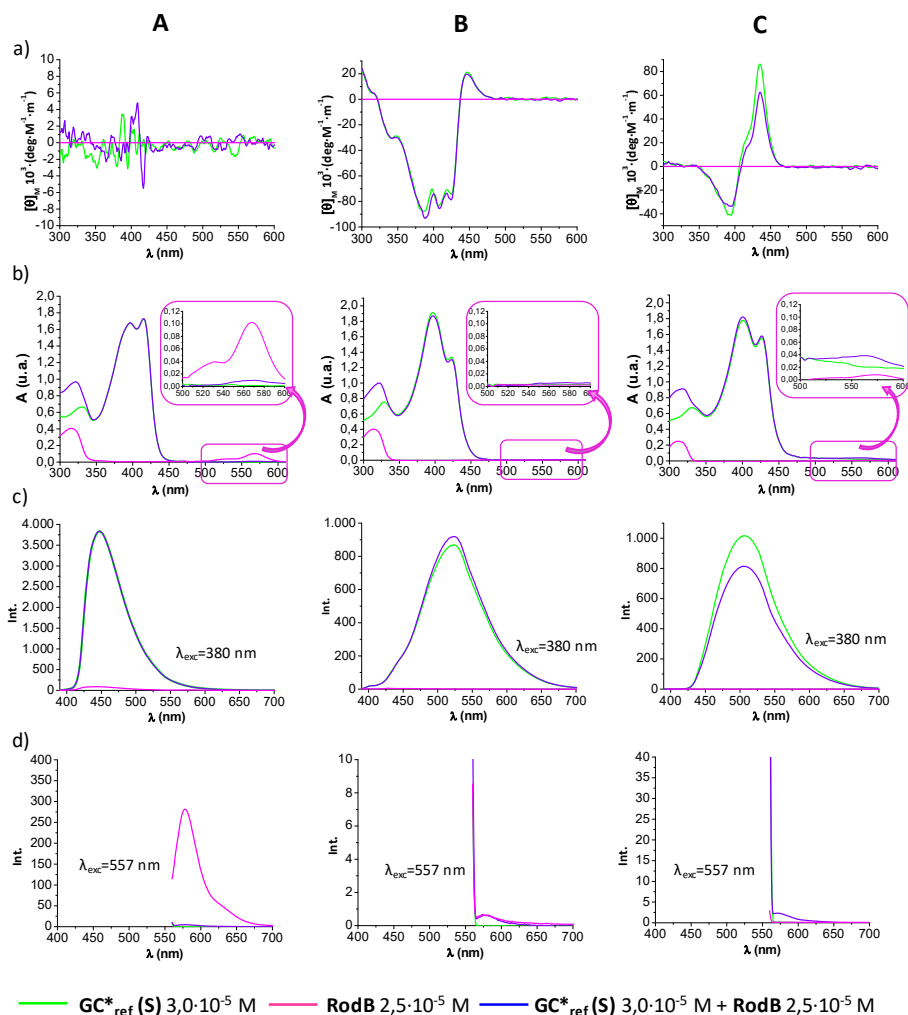


Figura 1.25.- (De izquierda a derecha) Espectros de a) dicroísmo circular, b) absorción, y emisión a c)  $\lambda_{exc} = 380$  nm y d)  $\lambda_{exc} = 557$  nm de soluciones de  $GC^*_{ref}(S)$   $3.0 \cdot 10^{-5}$  M (verde),  $RodB$   $2.5 \cdot 10^{-5}$  M (rosa) y su mezcla (azul) en **A:** THF- $H_2O$ -Hept (99.93:0.07:0.00), **B:** THF- $H_2O$ -Hept (39.93:0.07:60.00) y **C** THF- $H_2O$ -Hept (3.93:0.07:96.00).

### Estudios de la Estequiometría de Encapsulación

Los estudios comparativos con **GC\***<sub>ref</sub>(**S**), confirman que la disolución de la **RodB** en soluciones tipo (C) de **GC7** se debe a la presencia en su estructura de cadenas hidrófilas. Por ello se decidió llevar a cabo un experimento de adición de una solución madre de **RodB** en THF-H<sub>2</sub>O (10:1) sobre soluciones de **GC7** con el fin de comprobar si la solubilización de la **RodB** tiene relación con su estequiometría con **GC7** y estudiar la tendencia entre la solubilidad y los equivalentes de **RodB** presentes. Al final se obtiene una concentración de **GC7** de  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M en THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00) y distintas cantidad de **RodB** que aportan a la solución un color rosáceo más intenso cuanto más equivalente posee (*Imagen 1.1c*). En las fotografías también se muestran las disoluciones totalmente incoloras resultantes de los controles sin **GC7** (*Imagen 1.1b*), y con una ligera tonalidad rosácea en las soluciones de **RodB** en THF-H<sub>2</sub>O (10:1) en la que es totalmente soluble (*Imagen 1.1a*).



*Imagen 1.1.- Fotografía de las soluciones resultantes de adicionar **RodB** sobre a) una mezcla THF-H<sub>2</sub>O (10:1), b) una mezcla THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00) y c) una solución  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M de **GC7** para finalmente tener como disolvente común una mezcla THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00) y cantidades de 0.02 a 8.4 eq. de **RodB**.*

En la *Figura 1.26* se muestran los resultados de las mediciones de absorción, emisión y excitación de dichas disoluciones.

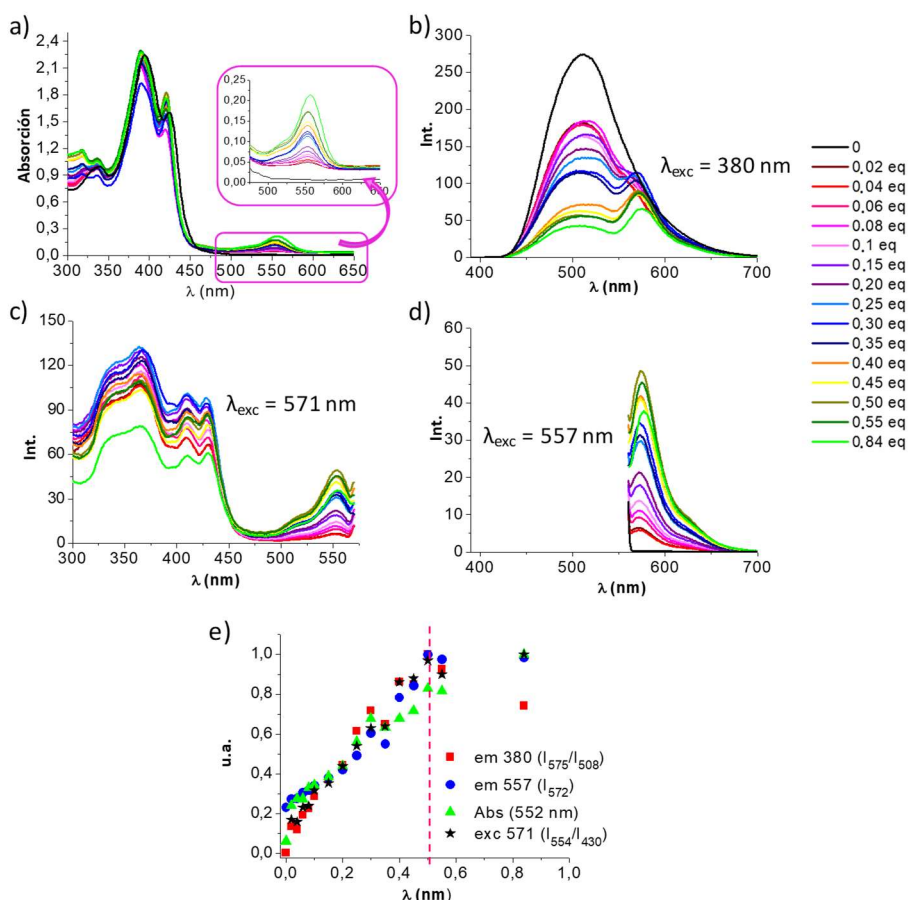


Figura 1.26.- Resultados de los estudios de a) absorción, emisión a b)  $\lambda_{exc} = 380$  nm y d)  $\lambda_{exc} = 557$  nm y c) excitación a  $\lambda_{exc} = 571$  nm, de soluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M en THF- $H_2O$ -Hept (3.93:0.07:96.00) con distintas proporciones de **RodB** (0-0.84 eq); e) Representación de las tendencias de la señal de emisión, absorbancia y excitación vs equivalentes de **RodB**.

Todos los espectros mostrados en la Figura 1.26 indican un aumento de la cantidad de **RodB** disuelta en presencia de **GC7** con los equivalentes añadidos, que se hace patente ya a simple vista como se ha mostrado en la Imagen 1.1c. En los espectros de absorción (Figura 1.26a) se ve un ligero desplazamiento de la señal de **GC7** en presencia de **RodB**, y la banda de absorción con un máximo ya conocido a 557 nm correspondiente al colorante, que crece proporcionalmente a los equivalentes de **RodB** adicionados. En los espectros de emisión excitando a 380nm (Figura 1.26b), la disminución de la intensidad de la emisión correspondiente al agregado **GC7**, así como la aparición de la banda correspondiente a la presencia de **RodB**, muestran una vez más una transferencia de energía creciente con los equivalentes, lo que indicaría una proximidad entre ambos productos como ya se ha indicado anteriormente. Del mismo modo, la



presencia de una banda a 571 nm en los espectros de emisión excitando a 557 nm (*Figura 1.26d*) deja clara la presencia del colorante. Aunque la tendencia general representada para las emisiones a 380 nm y 557 nm, así como para la excitación a 571 nm podría indicar una estabilización en la cantidad de **RodB** disuelta a partir de 0.5 equivalentes (*Figura 1.26e*), la misma tendencia por absorción no parece alcanzar una meseta que indique que se ha llegado a la máxima cantidad de **RodB** solubilizada para una concentración de  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M de **GC7** en la solución (C) a temperatura ambiente, aunque sí puede indicarse en todos los casos un cambio en la pendiente de la línea que une los distintos puntos de cada representación a partir de 0.5 equivalentes de **RodB** añadidos.

## 1.4. Conclusiones

El trabajo desarrollado y expuesto en este *Capítulo* surge a partir de resultados previos del grupo de investigación en la **síntesis no covalente de nanotubos autoensamblados** mediante el acoplamiento de dos procesos de auto-organización cooperativos y jerárquicos, que actúan en direcciones ortogonales:

-La fase de **ciclotetramerización**, que posee una elevada cooperatividad quelato, de forma que el ciclo se forma cuantitativamente en disolventes apolares.

-El **apilamiento de los macrociclos** guiados por la interacción de enlace de hidrógeno entre grupos amida periféricos (directores paralelos) en nanotubos autoensamblados, siguiendo un mecanismo de nucleación-elongación.

Durante el desarrollo del presente *Capítulo* se **OBTUVIERON MONÓMEROS GC**, como mezclas de regioisómeros, por sucesivos acoplamientos de Sonogashira de los elementos principales de su estructura:

- un derivado de guanina (**G1**) y dos derivados de citosina (**C3** y **C2**), según tuvieran o no grupo amida periférico en la posición *N*-1 respectivamente. Todos se consiguieron siguiendo rutas sintéticas previamente utilizadas en el grupo de investigación.

- bloques centrales anfífilicos como anillos aromáticos poseedores de una cadena lipofílica quiral y otra hidrófila (neutra = etilenglicol, **B8**; ionizable = ácido carboxílico, **B7**). También se trató de obtener bloques con grupos amida unidos directamente al anillo (**B14**), pero finalmente las dificultades sintéticas en su obtención, así como en su posterior utilización en las reacciones de Sonogashira provocaron su descarte.

Se llevó a cabo un **ESTUDIO SUPRAMOLECULAR** de dos de los monómeros finales (**GC4** y **GC7**) siguiendo una metodología previamente establecida en el grupo con monómeros similares (no anfífilicos), que se utilizaron en todo momento como referencia (**GCref**). Las conclusiones de dichos estudios fueron:

1.- El proceso de **ciclotetramerización** es prácticamente *idéntico* (cualitativa y cuantitativamente) al estudiado previamente en el grupo con los monómeros de referencia, y viene caracterizado por un equilibrio lento en la escala de tiempos de RMN entre el tetrámero cíclico y monómero, que se desplaza en un sentido u otro en función de la temperatura y la concentración. Además, el **ciclo tetramérico** se caracteriza espectroscópicamente por: una banda de absorción desplazada hacia el rojo con máximo a 423 nm; una banda de emisión de menor intensidad que la

del monómero y también desplazada hacia el rojo con un máximo a 525 nm; y una señal de CD de *baja intensidad* en comparación con la de los productos de referencia. La diferencia en las intensidades de las señales dicroicas de los macrociclos de **GC7** y **GCref** puede deberse a:

- a) La presencia de un único centro quiral en **GC7** frente a los 2 de **GCref**.
- b) La existencia de 2 regioisómeros.
- c) Las múltiples posibilidades de orientación de las cadenas hidrófilas hacia dentro o fuera del ciclo.

2.- La formación de **nanotubos** a través de un proceso de *polimerización supramolecular de los macrociclos autoasociados* se estudió con disoluciones de **GC7** en THF/Hept en los que se varió el %Hept. Las diferencias con respecto a **GCref** fueron:

- a) La polimerización de **GC7** presenta efectos cinéticos importantes y comienza a menores proporciones de heptano que para **GCref** (%Hept =20 frente a %Hept=80). Esto quizás se deba a efectos solvofóbicos producidos por la baja afinidad de las cadenas de etilenglicol por el heptano.
- b) A muy elevadas proporciones de heptano (%Hept > 70) se da una nueva transición reflejada principalmente en el cambio radical en la forma del espectro de CD, diferente al atribuido al nanotubo.
- c) La adición de pequeñas cantidades de agua (<1%) a disoluciones de %Hept > 70 permite recuperar la señal dicroica característico de nanotubos autoensamblados.

Estas diferencias demuestran la **elevada sensibilidad** de los monómeros anfifílicos estudiados en este capítulo **a la polaridad y composición** del medio.

- d) Las imágenes obtenidas por **microscopía de TEM**, mostraron el autoensamblaje de **GC7** en nanotubos en disoluciones muy apolares, con un diámetro medio en el rango esperado (centrado en 4 nm), que a su vez tienden a formar racimos, como se había observado previamente en el grupo.

Tras optimizar la metodología experimental, se **ESTUDIÓ LA CAPACIDAD PARA EXTRAER MOLÉCULAS POLARES DE LOS NANOTUBOS** formados por **GC7** tomando **3 colorantes diferentes** (rutenio(II)-tris(bipiridina), fluoresceína sódica y rodamina B) y **3 medios diferentes** (%Hept = 0, 60, y 96%), todos con un 0.07% de H<sub>2</sub>O, a través de espectroscopia de CD, absorción y emisión (excitando al monómero o al colorante) y de excitación. En todos los casos se obtuvieron **signos de encapsulación del huésped** en el nanotubo en medios con alto contenido en heptano. Estos indicios se resumen en:

- 1) la escasa variación de los espectros de CD de **GC7** en presencia de colorante.
- 2) una solubilización significativa del colorante en presencia de los nanotubos, constatable por la aparición de sus señas de absorción y emisión.
- 3) la posible existencia de fenómenos de transferencia de energía, constatados por la desactivación de la emisión del monómero al excitarlo selectivamente en presencia de colorante, a favor de la emisión de este último. En algunos casos, cuando la emisión del colorante estaba lo suficientemente desplazada de la del monómero, pudo confirmarse este hecho a través de los espectros de excitación.

Todos estos indicios de encapsulación en el interior del tubo no se observaron al realizar los mismos estudios con GCref (con un poro apolar), lo que parece confirmar que el recubrimiento polar del poro se ha realizado con éxito.

Por último, con el fin de **determinar la capacidad de extracción de colorante** por los nanotubos de **GC7** y confirmar que se trata de un proceso estequiométrico, se llevaron a cabo valoraciones monitorizadas por absorción, emisión, excitando tanto al monómero como al colorante, y excitación. Las cuatro medidas confirmaron la reproducibilidad del proceso de extracción y una saturación de la capacidad de solubilización al alcanzar los 2 equivalentes de monómero por molécula de colorante, lo que es compatible con la inclusión de éste en el interior del tubo, aunque no descarta totalmente otros mecanismos de solubilización.

**EN EL FUTURO** el grupo de investigación proseguirá con el estudio del proceso de extracción de moléculas polares en el interior de este tipo de nanotubos. Se pretende, por un lado, utilizar grupos catiónicos o aniónicos en el monómero, de forma que se consiga selectividad iónica en el proceso de extracción. Por otro lado, se están realizando esfuerzos para tratar de visualizar estas moléculas huésped en el interior de los tubos, bien mediante técnicas de TEM con huéspedes con átomos pesados, o bien mediante técnicas de microscopia de fluorescencia confocal con colorantes específicos.

## 1.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 1.5.1. MÉTODOS Y TÉCNICAS GENERALES

Los reactivos empleados en la realización de esta tesis se adquirieron comercialmente y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Los disolventes utilizados se emplearon en “grado anhidro” en el caso de que las reacciones requirieran ausencia de agua, en cuyo caso se secaron adicionalmente por destilación con Na/benzofenona (para el THF), sobre tamiz molecular (3 Å o 4 Å) previamente activado por ciclos microondas/vacío (DMF, dioxano), destilación a vacío sobre KOH (iPr<sub>2</sub>NEt) o sobre CaH<sub>2</sub> (DMSO), o mediante un sistema de purificación de disolventes de Innovative Technology Inc. MD-4-PS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Tol, THF, CH<sub>3</sub>CN).

**Cromatografía.**- el seguimiento de la mayor parte de las reacciones se llevó a cabo por *cromatografía en capa fina* empleando cromatofolios de gel de sílice (*Merck-60 F254*) de 0.2 mm sobre aluminio. El análisis de dichas placas se ha realizado en una lámpara de UV de 254 y 365 nm y/o utilizando reveladores como el I<sub>2</sub>, la ninhidrina o el ácido fosfomolibdico, previamente preparados para cada caso.

*Cromatografía en columna.*- las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck-60*, 230-400 mesh 60 Å). En algunos casos fue necesaria la desactivación previa del gel de sílice mediante adición de NEt<sub>3</sub>. El eluyente y las proporciones relativas de cada disolvente se indican en cada caso.

**Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).**- Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN se han realizado utilizando un equipo *BRUKER AC-300* (300 MHz) del departamento de Química Orgánica o un equipo *BRUKER XRD-500* (500 MHz) del servicio interdepartamental de investigación (SIdI) de la UAM. La temperatura se controló activamente a 298 K. Los desplazamientos químicos (δ) se miden en partes por millón (ppm) usando como referencia las señales del disolvente deuterado usado en cada caso [CDCl<sub>3</sub>, calibrado a 7.26 ppm (<sup>1</sup>H) y 76.0 ppm (<sup>13</sup>C); DMSO-*d*<sub>6</sub> 2.50 ppm (<sup>1</sup>H) y 39.5 ppm (<sup>13</sup>C); DMF-*d*<sub>7</sub> 8.03 y 2.75 ppm (<sup>1</sup>H) y 163.15 y 34.89 ppm (<sup>13</sup>C); THF-*d*<sub>8</sub> 1.72 y 3.58 ppm (<sup>1</sup>H) y 25.5 ppm (<sup>13</sup>C); C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> (5.91 ppm (<sup>1</sup>H) y 74.2 ppm (<sup>13</sup>C); MeOD (3.31 ppm (<sup>1</sup>H) y 49.0 ppm (<sup>13</sup>C); D<sub>2</sub>O 4.79 ppm (<sup>1</sup>H)].

Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), bs (singlete ancho).

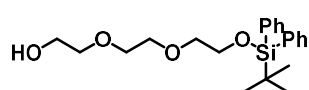
**Espectrometría de masas (MS) y espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS).**- Los espectros de masas fueron medidos en el SIdI en un equipo *VG AutoSpect* (FAB) o en un equipo *Applied Biosystems QSTAR* (ESI) en los modos positivo y negativo. Los espectros MALDI-TOF-MS se obtuvieron con un equipo *BRUKER ULTRAFLEX III* equipado con un láser de nitrógeno que opera a 337 nm. Las matrices empleadas en cada caso están detalladas en cada compuesto. Los datos de masas se expresan en unidades m/z.

**Espectroscopía óptica.**- Los experimentos de UV-Visible se desarrollaron utilizando un aparato *JASCO V-660*. Los espectros de emisión se registraron con un equipo *JASCO FP-8600*. Por último, los espectros de CD se midieron con un aparato *JASCO V-815*. En todos estos aparatos, la temperatura en las celdas de medida se controla con una

celda peltier JASCO con un rango de trabajo de temperaturas de 263 a 383 K ajustable con una exactitud de  $\pm 0.1$  K.

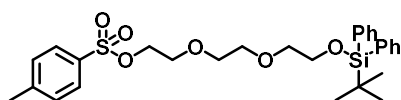
**Técnicas de microscopía (TEM).**- Tras la preparación de las disoluciones correspondientes según cada caso, se dejaron a temperatura ambiente y en reposo durante distintos tiempos (1-5 días) y posteriormente se depositaron, por goteo, sobre una rejilla de cobre de carbono Formvar, eliminando el exceso de solvente y dejando secar a temperatura ambiente. Para la obtención de las imágenes se utilizó un aparato JEOL JEM 1400 PLUS capaz de trabajar a voltajes entre 40 y 120 kV.

### 1.5.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE BLOQUES CENTRALES



**1.1.**<sup>93</sup> La cadena **1** se sintetizó siguiendo el procedimiento indicado en la bibliografía. Su síntesis comienza con la preparación el compuesto **1.1**. En un matraz se disuelven 5.6 g de imidazol (80 mmol) con 100 mL de DMF y se añade trietilenglicol (29.3 mL, 220 mmol). A continuación, se gotean 14 mL de cloruro de *terc*-butildifenilsilano (TBDPSCI) (50 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente. Se sigue la reacción por cromatografía de placa fina usando Hex/AcOEt (4:1) como eluyente y una vez concluida se elimina la DMF en el rotavapor. El crudo de reacción es redisoluto con 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 200 mL de H<sub>2</sub>O y extraído varias veces. Seguidamente la fase orgánica se lava con AcOH 10%, H<sub>2</sub>O, NaOH 10% y NaCl sat consecutivamente. Finalmente se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente al rotavapor. El producto deseado se obtiene como un aceite incoloro y transparente (18.0 g, 93%).

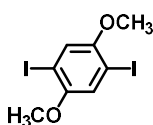
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 7.72 – 7.63 (m, 4H, Si<sup>*t*</sup>Bu-**Ph**<sub>2</sub>), 7.46 – 7.30 (m, 6H, Si<sup>*t*</sup>Bu-**Ph**<sub>2</sub>), 3.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, TBDPSO-CH<sub>2</sub>-), 3.74 – 3.70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.68 – 3.64 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH), 3.64 – 3.58 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, TBDPSOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.33 (s, 1H, OH), 1.09 – 1.05 (m, 9H, SiPh<sub>2</sub>-***t***Bu).



**1.** En 100 mL de una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O (1:3) se disuelven el producto **1.1** (18.0 g, 46.4 mmol) y NaOH (10.0 g, 250.4 mmol). Tras enfriar la solución en un baño de hielo (0 °C) se añade poco a poco 10.2 g de cloruro de tionilo (53.3 mmol) y se deja reaccionar una vez alcanzada temperatura ambiente. Transcurridas 4 horas se añaden 50 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y rota el disolvente. El producto final se obtiene sin más purificación como un líquido transparente e incoloro (22.7 g, 90%).

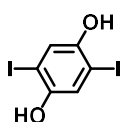
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 7.71 – 7.67 (m, 2H, **TsO**-), 7.59 – 7.56 (m, 4H, Si<sup>*t*</sup>Bu-**Ph**<sub>2</sub>), 7.35 – 7.15 (m, 8H, Si<sup>*t*</sup>Bu-**Ph**<sub>2</sub>, **TsO**-), 4.07 – 3.99 (m, 2H, TBDPSO-CH<sub>2</sub>-), 3.73 – 3.60 (m, 4H, TsO-CH<sub>2</sub>-, TBDPSOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.58 – 3.55 (m, 2H, TsOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.53 – 3.40 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OTBDPS), 2.31 (s, 3H, SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>), 0.95, 0.94 (2xs, *J* = 1.6 Hz, 9H, SiPh<sub>2</sub>-***t***Bu).

<sup>93</sup> C. Zhanng; H. Schlaad; A. D. Schlüter, *J. Pol. Sci. Part A* **2003**, *41*, 2879.



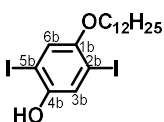
**B1.1.**<sup>76a</sup> El producto **B1.1** se obtuvo siguiendo la ruta sintética reportada anteriormente en la bibliografía. Sobre una suspensión de  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (111.4 mmol, 25.4 g) en MeOH (50 mL) a temperatura ambiente, se añadió el yodo (90.1 mmol, 22.9 g). Transcurridos 10 min, añadimos una solución de 1,4-dimetoxibenceno (70.9 mmol, 10.0 g) en el mínimo volumen posible de metanol. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a 70 °C. Una vez consumido todo el reactivo, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ . Como consecuencia de esta adición aparecerá una turbidez, generada por la aparición de un precipitado que es filtrado y lavado con MeOH. Dicho precipitado se redisuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y posteriormente se evapora en el rotavapor. El compuesto **B1.1** se obtuvo como un sólido blanco (24.0 g, 87%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.19 (s, 2H, Ar-**H**), 3.83 (s, 6H, -**CH**<sub>3</sub>)



**B1.**<sup>76b</sup> El producto **B1** se obtuvo siguiendo el procedimiento indicado en la bibliografía. Sobre una solución de **B1.1** (25.6 mmol, 10.0 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) a 0 °C se gotea una solución de  $\text{BBr}_3$ , también en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (56.4 mmol, 56.4 mL, 1 M) y se deja reaccionar a temperatura ambiente y en continua agitación durante 24 h. Transcurrido dicho tiempo se añade cuidadosamente agua sobre la solución previamente enfriada a 0 °C y como resultado se obtiene un precipitado. Dicho precipitado se filtra y lava con agua obteniéndose **B1** como un sólido blanco (9.1 g, 98%).

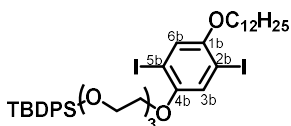
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.29 (s, 2H, Ar-**H**), 4.98 (s, 2H, -**OH**)



**B2.** Se disuelven en 100 mL de  $\text{DMF}_{\text{anh}}$  **B2** (5.0 g, 13.8 mmol) y KOH (2.74 g, 41.4 mmol) y posteriormente se enfrían a 0 °C. A continuación, se añade bromuro de dodecilo (0.67 mL, 2.7 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente toda la noche. Se filtra el KOH con papel de filtro, se rota la DMF y el crudo de reacción se redisuelve en AcOEt. La solución se lava con agua para eliminar los restos de DMF, se seca con  $\text{MgSO}_4$ , filtra y rota para eliminar el disolvente. El producto de reacción se obtiene como un sólido anaranjado (1.4 g, 70%) tras una purificación por columna cromatográfica usando una mezcla Hex/AcOEt (4:1) como eluyente.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.41 (s, 1H, Ar-**H**<sup>5b</sup>), 7.02 (s, 1H, Ar-**H**<sup>6b</sup>), 4.88 (s, 1H, -**OH**), 3.91 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, C<sup>1b</sup>O-**CH**<sub>2</sub>-), 1.88 – 1.71 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-), 1.51 – 1.47 (m, 2H, -OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-), 1.31 – 1.26 (m, 16H, OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.98 – 0.82 (m, 3H, -**CH**<sub>3</sub>).

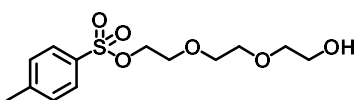
<sup>13</sup>C NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 153.7, 150.8, 125.8, 121.9, 88.6, 85.4, 78.5, 78.0, 77.6, 71.4, 33.0, 30.7, 30.6, 30.6, 30.4, 30.3, 30.1, 27.1, 23.7, 15.2.



**B3.** Para la obtención del bloque **B3** se siguió el mismo procedimiento usado en la alquilación anterior. En un matraz se disuelve **B2** (1.0 g, 1.9 mmol) junto con un exceso de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.8 g, 5.7 mmol) en DMF y a continuación se añade la cadena **1** (1.14 g, 2.1 mmol). Se deja durante 12 h a temperatura ambiente apreciándose un cambio en el color de la

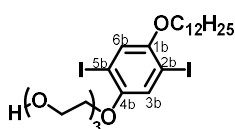
mezcla de reacción de amarillo a granate. Concluida la reacción se elimina la DMF a presión reducida, se añade H<sub>2</sub>O al matraz y se extrae con (iPr)<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con MgSO<sub>4</sub>. El compuesto **B3** se obtiene por eliminación del disolvente en el rotavapor como un aceite viscoso (sirope) de color rojo (1.54 g, 90%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.73 – 7.67 (m, 4H, Si<sup>t</sup>Bu-**Ph**<sub>2</sub>), 7.44 – 7.34 (m, 6H, Si<sup>t</sup>Bu-**Ph**<sub>2</sub>), 7.25 (s, 1H, Ar-**H**<sup>3b</sup>), 7.17 (s, 1H, Ar-**H**<sup>6b</sup>), 4.010 – 4.06 (m, 2H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.94 – 3.92 (m, 2H, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.90 – 3.81 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-OTBDPS, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.81 – 3.54 (m, 6H, O<sup>4b</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-), 1.88 – 1.74 (m, 2H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.52 – 1.48 (m, 2H, -O<sup>1b</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.33 – 1.28 (m, 16H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 9H, SiPh<sub>2</sub>-<sup>t</sup>Bu), 0.96 – 0.79 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>).



**2.** Para la síntesis de la cadena **2** se disolvieron 175.6 g de trietilenglicol (1.17 moles) en THF (25 mL) al que se añade NaOH (7.3 g, 0.18 mol) disueltos en 30 mL de H<sub>2</sub>O. Tras enfriar la mezcla a 0 °C se añade cuidadosamente y a lo largo de 1 h una solución en 100 mL de THF de cloruro de tosilo (22.3 g, 0.12 mol) y manteniéndolo a baja temperatura se deja reaccionar durante 2 horas. Transcurrido dicho tiempo se adiciona H<sub>2</sub>O a 0 °C a la mezcla de reacción y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se retira el disolvente por evaporación a presión reducida. El producto **3** se obtuvo como un aceite transparente y casi incoloro (201.0 g, 57%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, SO<sub>2</sub>-Ar), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar-CH<sub>3</sub>), 4.14 – 4.10 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-OTs), 3.71 – 3.61 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OTs), 3.59 – 3.49 (m, 4H, TsOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.86 (s, 1H, OH), 2.40 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).



**B4.** 1.8 g (3.4 mmol) del bloque **B2** se disuelven en DMF junto con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 g, 10.2 mmol) y trietilenglicol provisto de un grupo tosilo en uno de sus extremos (1.3 g, 3.7 mmol). Tras 24 h a temperatura ambiente se observa por TLC (Hex/AcOEt 1:1) que la reacción ha concluido, se rota la DMF y tras añadir

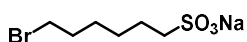
H<sub>2</sub>O se extrae con (iPr)<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). El producto deseado se consigue tras secar la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y eliminar el disolvente al rotavapor, como un sólido amarillo (1.9 g, 84%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.23 (s, 1H, Ar-**H**<sup>3b</sup>), 7.14 (s, 1H, Ar-**H**<sup>6b</sup>), 4.12 – 4.05 (m, 4H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>-, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.93 – 3.86 (m, 4H, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.73 – 3.55 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH), 2.48 (s, 1H, -OH), 1.81 – 1.77 (m, 2H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.50 – 1.45 (m, 2H, -O<sup>1b</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.29 – 1.22 (m, 16H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 153.3, 152.7, 123.7, 122.6, 86.5, 86.3, 72.5, 71.2, 70.6, 70.4, 70.3, 69.7, 61.8, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.1, 26.0, 22.7, 14.1.

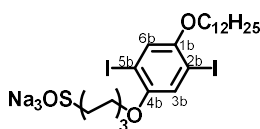
**MS (FAB+):** *m/z* = 662.0 [M<sup>+</sup>].





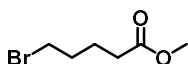
**3.**<sup>78</sup> En un matraz de dos bocas se disuelven 3.1 mL (19.3 mmol) de 1,6-dibromohexano en 10 mL de EtOH y 4 mL de H<sub>2</sub>O. Se calienta hasta alcanzar el reflujo y entonces se añade Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1.9 mL al 39%, 5.8 mmol) en H<sub>2</sub>O goteándolo sobre la solución del dibromado. A las 2 h se retira el reflujo y se rota el disolvente a sequedad. A continuación, se añade acetona, se sónica y se enfría en la nevera. Tras toda una noche precipita un sólido blanco que ha de ser filtrado en placa y lavado con más acetona a baja temperatura. El producto deseado se seca en la estufa a 100 °C durante 24 h obteniéndose un sólido blanco con un 84 % de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 3.53 – 3.51 (m, 2H, Br-CH<sub>2</sub>-), 2.45 – 2.31 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>Na), 1.79 – 1.77 (m, 2H, BrCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.55 – 1.53 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 1.48 – 1.17 (m, 4H, BrC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).



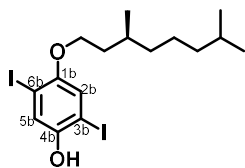
**B5.** Se disuelven 200 mg de **B2** y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58.0 mg, 0.416 mmol) en 8 mL de DMF<sub>anh.</sub> y tras unos minutos en agitación se adicionan, tornándose la mezcla de reacción a un color verde. Es entonces cuando se adicionan 112.0 mg de la cadena **3** (0.416 mmol) y se calienta a 40 °C. Tras toda la noche se consume todo el producto **B2** y la solución rosácea resultante se filtra para retirar el exceso de sal y se elimina el disolvente al rotavapor. El sólido rosa se lava con MeOH frío, obteniéndose **B5** (96.6 mg, 38 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 7.21 (s, 1H, H<sup>6b</sup>), 7.19 (s, 1H, H<sup>6b</sup>), 3.95 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>Na), 1.84 – 1.73 (m, 2H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.72 – 1.57 (m, 2H, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.45 – 1.18 (m, 24H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 0.91 – 0.80 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>).



**5.** Una solución del ácido comercial (5.0 g, 26.8 mmol) y el ácido *p*-toluensulfónico (3.0 g, 15.8 mmol) en 200 mL de MeOH se pone a reflujo durante 45 min. A continuación, se elimina el disolvente al rotavapor, se añade Et<sub>2</sub>O y se lava con NaHCO<sub>3</sub> (aq). Secamos la solución en Et<sub>2</sub>O sobre MgSO<sub>4</sub>, se elimina este último por filtración y por último se evapora a presión reducida el disolvente para obtener el compuesto **5** como un aceite incoloro y transparente (4.7 g, 90%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 3.64 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.39 – 3.37 (m, 2H, Br-CH<sub>2</sub>-), 2.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, BrC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.94 – 1.80 (m, 2H, BrCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.80 – 1.68 (m, 2H, BrC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-).



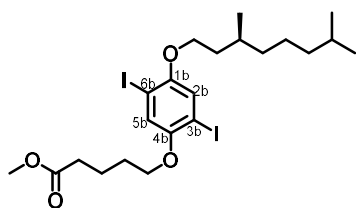
**B6.** En un matraz se disuelven en DMF seca la hidroquinona yodada **B1** (5.45 g, 15.7 mmol) y la base, KOH (2.64 g, 47.1 mmol). Tras 1 h a temperatura ambiente, el matraz es puesto a 0 °C con un baño de hielo y se adiciona la cadena quiral (5.0 g, 22.6 mmol) para que vaya reaccionando lentamente. Tras 12 h a temperatura ambiente se comprueba por cromatografía de capa fina, usando una mezcla Ciclohex/AcOEt (5:1) como eluyente, que toda la hidroquinona yodada se ha consumido. El KOH es filtrado y la DMF rotada. El crudo de reacción se redissuelve en AcOEt y se neutraliza con HCl 0.1 M. Se extrae

varias veces, lavando con H<sub>2</sub>O y salmuera finalmente, y la fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se filtra. El compuesto deseado se obtiene junto con el producto resultante de la dialquilación por purificación en columna cromatográfica, siendo la mezcla Ciclohex/AcOEt (10:1) el eluyente usado en este caso. Se obtienen 2.3 g del producto **B6**. (30%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.41 (s, 1H, **H<sup>5b</sup>**), 7.03 (s, 1H, **H<sup>2b</sup>**), 4.92 (s, 1H, **OH**), 3.94 (m, 2H, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 1.95 – 1.49 (m, 4H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*CH-), 1.40 – 1.10 (m, 6H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

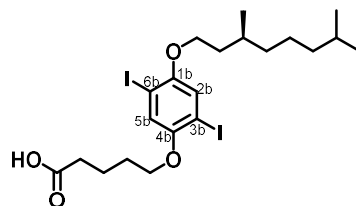
**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 152.7, 149.8, 124.9, 120.9, 87.6, 84.4, 77.4, 77.0, 76.6, 39.2, 37.2, 36.1, 29.8, 28.0, 24.7, 22.7, 22.6, 19.7.

**MS (FAB+):** *m/z*: 501.9 [M<sup>+</sup>].



**B7.1.** Se disuelven en acetona el bloque **B6** (780.0 mg, 1.55 mmol), la cadena **5** (333.0 mg, 1.7 mmol) y la base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (642.6 mg, 4.6 mmol) y se refluxen durante 6 horas. La reacción se sigue por TLC en Ciclohex/AcOEt (6:1) y una vez concluida se adiciona HCl (1 M) y una solución de NaCl<sub>sat.</sub> para poder extraerlo con ciclohexano. Tras secar la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y rotar el disolvente, el producto final se purifica por columna cromatográfica usando Ciclohex/AcOEt 10:1 como eluyente. (759.0 mg, 80%)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.18, 7.17 (2xs, 2H, **H<sup>2b</sup>**, **H<sup>5b</sup>**), 4.02 – 3.86 (m, 4H, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>-, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.68 (s, 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.42 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.95 – 1.46 (m, 8H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*CH-, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 – 1.11 (m, 6H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.95 (dd, *J* = 6.5, 4.2 Hz, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



**B7.** En 50 mL de una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) se disuelven el bloque **B7.1** (1.2 g, 1.95 mmol) y KOH (1.1 g, 18.9 mmol) y se pone a reflujo durante 2 horas. Concluida la reacción y tras dejar que alcance temperatura ambiente, se añade HCl (1M) y salmuera y se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Tras secar la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y eliminar el disolvente se obtiene un sólido blanco de bajo

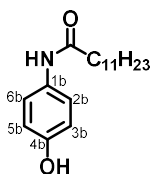
punto de fusión que resulta ser nuestro producto final (750.0. mg, 64%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.18, 7.17 (2xs, 2H, **H<sup>2b</sup>**, **H<sup>5b</sup>**), 4.02 – 3.87 (m, 4H, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>-, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 2.53 – 2.41 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 1.96 – 1.43 (m, 8H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*CH-, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 1.43 – 1.08 (m, 6H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.95 (dd, *J* = 6.5, 4.2 Hz, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 180.4, 154.1, 153.6, 123.8, 123.7, 87.3, 78.5, 78.0, 77.6, 40.2, 38.2, 37.1, 34.6, 30.8, 29.5, 29.0, 25.7, 23.8, 23.7, 22.5, 20.7.

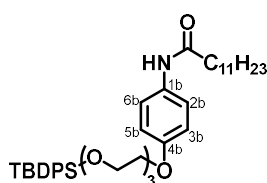
The chemical structure of compound 1b is shown. It features a central benzene ring with three iodine atoms at positions 2, 4, and 6. At position 3, there is a phenoxy group (a benzene ring). At position 5, there is a phenoxy group (a benzene ring). The phenoxy group at position 3 is further substituted with a 4-(2-hydroxyethoxy)phenyl group. The phenoxy group at position 5 is further substituted with a 4-(4-methylpentyl)phenyl group.

**MS (FAB):**  $m/z$ : 590.1  $[M]^+$ .



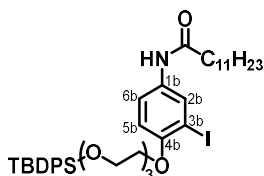
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H, **H<sup>2b</sup>**, **H<sup>6b</sup>**), 6.92 (s, 1H, , -NHCO), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H, **H<sup>3b</sup>**, **H<sup>5b</sup>**), 4.84 (s, 1H, -OH), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H, NHCO-**CH<sub>2</sub>**-), 1.71 – 1.56 (m, 2H, NHCOC**CH<sub>2</sub>**-), 1.36 – 1.12 (m, 16H, NHCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 – 0.73 (m, 3H, -**CH<sub>3</sub>**).

<sup>95</sup> L. Zibiao; T. Higashihara; M. Ueda, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 6089.



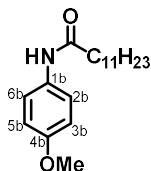
**B10.1.** El procedimiento es el mismo que el seguido para la alquilación con la misma cadena del bloque **B3**. Se disuelve 1.0 g del producto **B9** (3.4 mmol) junto con  $K_2CO_3$  (1.4 g, 10.3 mmol) en DMF, y a continuación se añade la cadena **1** (2.05 g, 3.8 mmol). Se deja durante 48 h a 40 °C. Tras comprobar que la reacción no avanza más a pesar de quedar producto de partida, se decide tratarla como si hubiese acabado. Para ello se filtra el  $K_2CO_3$ , se elimina la DMF a presión reducida, se añade  $H_2O$  al matraz y se extrae con  $Et_2O$  (3 x 100 mL). La fase orgánica es lavada con salmuera y secada con  $MgSO_4$ . Tras eliminar el disolvente al rotavapor el crudo se purifica a través de una columna cromatográfica, usando una mezcla  $CHCl_3/MeOH$  (50:1) como eluyente. El compuesto **B10.1**, un aceite amarillo, se consigue con un 78 % de rendimiento (1.52 g).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.72 – 7.68 (m, 4H, Si-**Ph**<sub>2</sub>), 7.46 – 7.33 (m, 8H, **H**<sup>2b</sup>, **H**<sup>6b</sup>, Si-**Ph**<sub>2</sub>), 6.86 – 6.81 (m, 2H, **H**<sup>3b</sup>, **H**<sup>5b</sup>), 4.09 – 4.06 (m, 2H, O<sup>4b</sup>-**CH**<sub>2</sub>-), 3.84 – 3.82 (m, 4H, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>O**CH**<sub>2</sub>-), 3.73 – 3.58 (m, 6H, -**CH**<sub>2</sub>O**CH**<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>-OTBDPS), 2.31 (m, 2H, NHCO-**CH**<sub>2</sub>-), 1.77 – 1.64 (m, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-), 1.30 (m, 16H, NHCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9H, SiPh<sub>2</sub>-**t**Bu), 0.93 – 0.84 (m, 3H, -**CH**<sub>3</sub>).



**B10.** En un matraz se disuelven 100.0 mg de **B10.1** (0.17 mmol), 88.3 mg de  $I_2$  (0.35 mmol) y 45.9 mg de  $HIO_3$  (0.26 mmol) en aprox. 3 mL de AcOH y se calienta todo a 40 °C. Tras 24 h reaccionando a esta temperatura se añade una solución saturada de  $Na_2S_2O_3$  para eliminar el  $I_2$  y se extrae con  $CH_2Cl_2$ . Posteriormente se lava todo con  $NaHCO_3$  hasta neutralizar el pH. La fase orgánica se junta, seca sobre  $MgSO_4$ , filtra y elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por columna cromatográfica usando  $CHCl_3/MeOH$  (30:1) como eluyente. (43.0 mg, 36%).

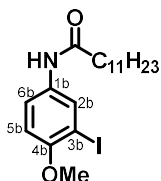
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 10.10 (s, 1H, **NHCO**), 8.66 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, **H**<sup>2b</sup>), 7.71 – 7.62 (m, 5H, Si-**Ph**<sub>2</sub>, **H**<sup>6b</sup>), 7.45 – 7.31 (m, 6H, Si-**Ph**<sub>2</sub>), 7.23 – 7.17 (m, 1H, **H**<sup>5b</sup>), 4.19 – 4.06 (m, 4H, O<sup>4b</sup>-**CH**<sub>2</sub>-, TBDPSO-**CH**<sub>2</sub>-), 3.90 – 3.77 (m, 4H, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-, TBDPSOCH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-), 3.68 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 4H, O<sup>4b</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 2.46 – 2.30 (m, 2H, NHCO-**CH**<sub>2</sub>-), 1.37 – 1.04 (m, 18H, NHCOCH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.93 – 0.79 (m, 12H, -**CH**<sub>3</sub>, SiC-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



**B12.** 3.1 g (25.2 mmol) de 4-metoxi-anilina son disueltos en 60 mL de  $Et_2O$  y goteados sobre otra solución del correspondiente cloruro de ácido (3 mL, 12.6 mmol) también en  $Et_2O$  (60 mL). Tras 30 minutos en agitación a temperatura ambiente se observa la aparición de un precipitado blanco. La mezcla de reacción se lava con HCl 5% y posteriormente con  $H_2O$  para quitar el exceso de la anilina de partida. El crudo se recrystaliza en EtOH. El compuesto **B12** cristaliza en forma de agujas blancas (6.0 g, 78%).

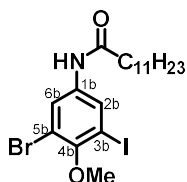
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.40 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, **H**<sup>2b</sup>, **H**<sup>6b</sup>), 7.14 (s, 1H, -**NHCO**-), 6.84 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, **H**<sup>3b</sup>, **H**<sup>5b</sup>), 3.78 (s, 3H, -O**CH**<sub>3</sub>), 2.32 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H,

NHCO-CH<sub>2</sub>-), 1.77 – 1.65 (m, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.26 (s, 16H, NHCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>).



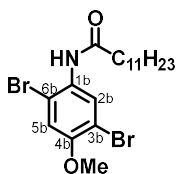
**B13.1.** En un matraz se disuelven 100.0 mg de **B12** (0.33 mmol) en una mezcla MeCN/Dioxano y se le añaden I<sub>2</sub> (84.0 mg, 0.33 mmol) y CAN (181.0 mg, 0.33 mmol). Tras varias horas de reacción a alta temperatura y ante la imposibilidad de concluir la reacción se retira la reacción. Se adiciona Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>sat para eliminar el I<sub>2</sub>, se extrae con CHCl<sub>3</sub> y se elimina el disolvente al rotavapor tras secar las fases orgánicas con MgSO<sub>4</sub>. El crudo obtenido se columna usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH, obteniéndose 56.0 mg de **B13.1** (39%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 10.02 (s, 1H, NHCO), 8.60 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H<sup>2b</sup>), 7.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H<sup>6b</sup>), 7.16 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H, H<sup>5b</sup>), 3.79 (s, 3H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.43 – 2.34 (m, 2H, NHCO-CH<sub>2</sub>-), 1.77 – 1.63 (m, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.19 (s, 16H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.85 – 0.75 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>).



**B13.** A partir de un procedimiento derivado de la bibliografía se obtuvo el producto **B13**.<sup>96</sup> A una solución de **B13.1** (56.0 mg, 0.13 mmol) en dioxano, se le añaden aprox. 30 µL de AcOH y posteriormente 35 µL de Br<sub>2</sub> disuelto en dioxano (0.26 mmol) y 31 mg de AcONa (0.38 mmol). Se calienta todo a 70 °C y se sigue la reacción por TLC en Hexano/AcOEt (4:1). Consumido todo el bloque de partida, se deja enfriar la reacción y se neutraliza el Br<sub>2</sub> con una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca con MgSO<sub>4</sub>, filtra y elimina el disolvente al rotavapor. El producto final se purifica por columna cromatográfica con una mezcla Hexano/AcOEt (5:1) como eluyente (28.1 mg, 38%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.62 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H<sup>2b</sup>), 7.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H<sup>6b</sup>), 6.36 (s, 1H, NHCO), 3.89 – 3.66 (m, 3H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.33 (m, 2H, NHCO-CH<sub>2</sub>-), 1.70 – 1.55 (m, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.38 – 1.16 (m, 16H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.95 – 0.78 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>).



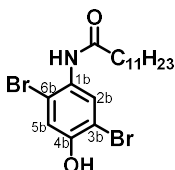
**B14.2.**<sup>97</sup> A una solución de **B12** (1.6 g, 5.1 mmol) en 90 mL de AcOH, se le añaden BTMA (4.3 g, 10.7 mmol) y ZnCl<sub>2</sub> (1.5 g, 11.2 mmol) dejándolo reaccionar a temperatura ambiente y siguiéndolo por cromatografía en capa fina (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 40:1) hasta que desaparezca todo el reactivo **B12**. Entonces se elimina el AcOH al rotavapor y se añade una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 5% hasta neutralizar el pH. A continuación, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se rota. Finalmente se purifica la mezcla de productos a través de cromatografía en columna usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH como eluyente, obteniéndose 1.1 g (46%) del compuesto buscado **B14.2**.

<sup>96</sup> A. Jonczyk; D. Lipiak, *J. Org. Chem* **1991**, 56, 6933.

<sup>97</sup> L. Zibiao; T. Higashihara; M. Ueda, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 6089.

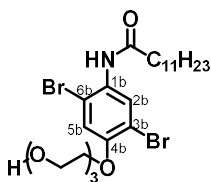
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 8.53 (s, 1H, -NHCO-), 7.04 (s, 1H, **H<sup>2b</sup>**), 7.01 (s, 1H, **H<sup>5b</sup>**), 3.86 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -NHCO-CH<sub>2</sub>-), 1.73 (m, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.29 – 1.26 (m, 16H, NHCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.96 – 0.83 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**HRMS (EI<sup>+</sup>)**: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 463.05, encontrado *m/z* = 463.05 [M]<sup>+</sup>.



**B14.1.** Se prepara una disolución de **B14.2** (980.0 mg, 2.1 mmol) en 13 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>anh y tras ponerlo en un baño de hielo a 0 °C se gotean sobre ella 4.0 mL de BBr<sub>3</sub> (1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se deja que alcance temperatura ambiente. Transcurridas 4 horas se comprueba por TLC (Ciclohex/AcOEt 4:1) que no queda compuesto de partida, por lo que se enfría de nuevo la mezcla de reacción a 0 °C y se vierte H<sub>2</sub>O sobre ella para neutralizar el BBr<sub>3</sub> que pueda quedar. A continuación, se extrae con CHCl<sub>3</sub>, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente en el rotavapor. El producto deseado queda así completamente puro, apareciendo como un sólido blanco (800.0 mg, 84%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 8.45 (s, 1H, -NHCO-), 7.39 (s, 1H, **H<sup>2b</sup>**), 7.21 (s, 1H, **H<sup>5b</sup>**), 5.70 (s, 1H, -OH), 2.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -NHCO-CH<sub>2</sub>-), 1.73 (m, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.29 – 1.26 (m, 16H, NHCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.93 – 0.82 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>).

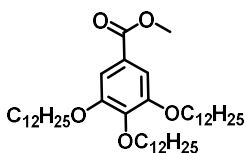


**B14.** El procedimiento es el mismo que el seguido para la obtención del bloque **B8**. Se disuelven 315.0 mg del producto **B14.1** (0.7 mmol) junto con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145.0 mg, 1.0 mmol) en acetona y a continuación se añade la cadena **2** (320.0 mg, 1.05 mmol). Se deja en agitación y a reflujo durante 12 h. Consumido todo el bloque de partida se añade H<sub>2</sub>O y se extrae con CHCl<sub>3</sub> (3 x 75 mL). Las fases orgánicas se juntan, secan con MgSO<sub>4</sub> y rotan a sequedad. Finalmente se purifica por columna de sílice con CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:1 como eluyente, obteniéndose el producto **B14** como un sólido blanco (270.0 mg, 67%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 8.53 (s, 1H, -NHCO-), 7.37 (s, 1H, **H<sup>2b</sup>**), 7.10 (s, 1H, **H<sup>5b</sup>**), 4.18 – 4.12 (m, 2H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.92 – 3.87 (m, 2H, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.82 – 3.66 (m, 6H, O<sup>4b</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-), 3.62 (dd, *J* = 5.3, 3.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, NHCO-CH<sub>2</sub>-), 2.33 (s, 1H, -OH), 1.78 – 1.68 (m, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.41 – 1.22 (m, 16H, NHCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.91 – 0.83 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 171.3, 152.1, 130.2, 126.8, 117.1, 112.6, 111.9, 72.5, 71.2, 70.5, 69.8, 69.5, 61.7, 37.7, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.2, 25.5, 22.7, 14.1.

### 1.5.3. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE SUSTITUYENTES DE LAS BASES

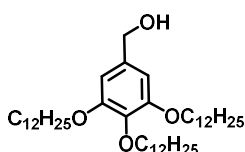


**W1.**<sup>58,60</sup> En un matraz de dos bocas se disuelven el trialcohol comercial (20.0 g, 108.6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52.5 g, 380.1 mmol) en 200 mL de DMF y se calienta a 70 °C. Alcanzada esa temperatura se añade el correspondiente bromuro de dodecilo (85 mL, 347.5 mmol) y se deja reaccionar durante toda la noche. Se filtra el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se elimina la DMF a presión

reducida. El crudo se redissuelve en Et<sub>2</sub>O y se lava con H<sub>2</sub>O y NaCl<sub>sat</sub>. Por último, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente. **W1** se obtiene por purificación en columna cromatográfica con Hex/AcOEt (5:1) como eluyente (61.3 g, 82%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.18 (s, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 3.94 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 3.80 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>), 1.86 – 1.56 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.40 (m, 6H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.19 (m, 42H, OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 – 0.70 (m, 9H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 168.1, 161.3, 132.9, 108.7, 107.7, 69.4, 53.3, 33.1, 30.80, 30.78, 30.74, 30.71, 30.51, 30.49, 30.3, 27.2, 23.8, 15.2.

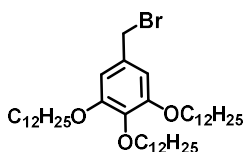


**W2.1.**<sup>58,60</sup> Se disuelve LiAlH<sub>4</sub> (0.6 g, 15.81 mmol) en THF<sub>anh</sub> (18.8 mL) y se enfría a 0 °C. A continuación, se añade cuidadosamente y en continua agitación una disolución de **W1** (10.0 g, 14.5 mmol) también en THF<sub>anh</sub> (86 mL), dejando que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y calentando después a reflujo durante toda la noche. Se

comprueba que la reacción ha concluido subiendo la placa de TLC en Hex/AcOEt (3:1), se deja enfriar y se hidroliza con hielo, para añadir seguidamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 % (100 mL). Se extrae todo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL) y se lava la fase orgánica con NaCl<sub>sat</sub>. Al eliminar el disolvente se obtuvo un aceite amarillo (**W2.1**) que al enfriarse cristaliza (9.5 g, >99%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 6.53 (s, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 4.57 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.94 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 1.95 (s, 1H, OH), 1.80 – 1.73 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.52 – 1.43 (m, 6H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.36 – 1.23 (m, 48H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.95 – 0.80 (m, 9H, -CH<sub>3</sub>).

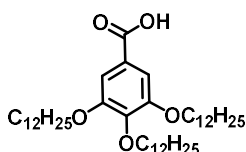
<sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 154.4, 138.6, 137.2, 106.4, 74.6, 70.2, 66.8, 33.09, 33.07, 31.5, 30.90, 30.88, 30.85, 30.81, 30.79, 30.77, 30.56, 30.54, 30.51, 27.3, 27.2, 23.8, 15.3.



**W2.**<sup>58,60</sup> En THF<sub>anh</sub> y bajo atmósfera de Ar se disuelve **W2.1** (8.75 g, 13.2 mmol). A continuación, se añade gota a gota a la solución 1.1 mL de PBr<sub>3</sub> (11.9 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente. Tras verificar por TLC (Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) que la reacción ha concluido, se elimina la mitad del

volumen del disolvente en el rotavapor, se añade un volumen igual de EtOH y se enfría en la nevera durante varias horas. El producto **W2** aparece como un precipitado blanco que se filtra y lava con más EtOH enfriado. Se obtuvieron 7.7 g (80%).

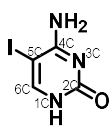
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 6.57 (s, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 4.43 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Br), 3.98 – 3.94 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 1.87 – 1.63 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.48 – 1.43 (m, 6H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.32 – 1.27 (m, 42H, OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.98 – 0.75 (m, 9H, -CH<sub>3</sub>).



**W3.**<sup>98</sup> Sobre una solución de **W1** (10.0 g, 14.5 mmol) en MeOH (430 mL), se añade NaOH 1 M (188.5 mL, 188.5 mmol) y se pone a reflujo durante toda la noche. Finalizada la reacción se elimina el MeOH y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se neutraliza con HCl 1 M y luego se lava con una solución saturada de NaCl. Por último, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se rota el disolvente para conseguir 8.7 g (89%) de **W3**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 7.35 (s, 2H, **H<sup>A</sup>**), 4.51 (s, 1H, COOH), 3.96 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 1.86 – 1.77 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.44 – 1.33 (m, 6H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.30 – 1.25 (m, 48H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 9H, -CH<sub>3</sub>).

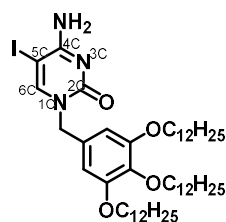
#### 1.5.4 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE CITOSINA



**C1.**<sup>99</sup> Se pone a calentar a 40 °C una mezcla de citosina comercial (5.0 g, 44.1 mmol), I<sub>2</sub> (16.8 g, 66.2 mmol) y HIO<sub>3</sub> (10.9 g, 61.7 mmol). A las 24 h se deja que alcance temperatura ambiente y se mete en un baño de hielo. Primero se elimina el exceso de I<sub>2</sub> añadiendo cuidadosamente una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. A continuación se neutraliza con una disolución de NaOH 6 N y finalmente con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para evitar pasarnos con el pH. El sólido obtenido se filtra y se lava con una mezcla de H<sub>2</sub>O y NaHCO<sub>3</sub>sat (10:1), H<sub>2</sub>O y EtOH frío. Se consiguieron 9.0 g de la citosina yodada (**C1**) en forma de sólido blanco (86%).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 10.76 (s, 1H, NH<sup>1C</sup>), 7.76 (s, 1H, **H<sup>6C</sup>**), 6.48 (s, 2H, C<sup>4C</sup>-NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 165.4, 156.8, 150.4, 56.2.



**C2.1.**<sup>100</sup> Se pesa 1.0 g de la citosina yodada **C1** (4.2 mmol) en un matraz al que se somete a ciclos Ar/Vacío. A continuación, se canulan 40 mL de DMFanh y sobre la suspensión, tras ponerla en un baño de hielo, se añade poco a poco Bu<sub>4</sub>NOH (4.64 mL, 4.6 mmol). El cambio de color que se observa de morado a verde indica la formación del anión, lo que marca la adición del bloque bromado (3.7 g, 5.1 mmol). Se deja en agitación y a 50 °C durante toda la noche. Comprobado que la reacción ha acabado por TLC, se elimina la DMF a presión reducida y se purifica **C2.1** por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH como eluyente. (3.3 g, 89 %)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.10 (bs, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 7.48 (s, 1H, **H<sup>6C</sup>**), 6.46 (s, 2H, Ar), 5.65 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 4.82 (s, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 1.75 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.24 (m, 54H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.86 (m, 9H, OC<sub>11</sub>H<sub>22</sub>-CH<sub>3</sub>).

<sup>98</sup> G. Gellerman; S. Shitrit; T. Shalit; O. Ganot; A. Albeck, *Tetrahedron* **2010**, 66, 878.

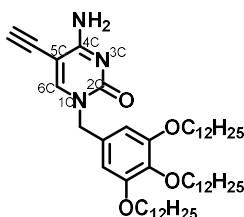
<sup>99</sup> D. L. Helferli; R. S. Hosmane; N. J. Leonard, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4803.

<sup>100</sup> E. Greco; A. E. Aliev; V. G. H. Lafitte; K. Bala; D. Duncan; L. Pilon; P. Golding; H. C. Hailes, *New J. Chem.* **2010**, 34, 2634.



**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 166.0, 156.1, 154.6, 149.3, 139.4, 131.6, 108.1, 91.2, 85.0, 78.3, 76.0, 74.4, 70.3, 53.7, 33.0, 31.4, 30.8, 30.7, 30.5, 27.17, 23.74, 15.2.

**HRMS (ESI+)**: Calculado para  $\text{C}_{47}\text{H}_{82}\text{IN}_3\text{O}_4$ : 880.5422, encontrado  $m/z$  = 880.5454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



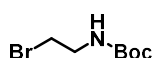
**C2.** Se pesan el compuesto **C2.1** (1.0 g, 1.1 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (17.6 mg, 0.025 mmol) y  $\text{CuI}$  (2.4 mg, 0.0125 mmol) en un matraz al que se somete a varios ciclos Ar/vacío. A continuación, se canulan 2.8 mL de una mezcla THF/ $\text{NEt}_3$  (4:1) previamente desoxigenada mediante tres ciclos de “freeze-pump-thaw” y se pone en agitación y a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar durante unos minutos.

Por último, se inyecta TMSA (199  $\mu\text{L}$ , 1.25 mmol) y se deja reaccionar. Consumido todo el reactivo **C2.1** se filtra la solución sobre celita y se eliminan los disolventes a sequedad. Comprobamos por RMN de protón que tenemos el producto buscado, se redissuelve el crudo en THF y se adiciona TBAF·3H<sub>2</sub>O (473.0 mg, 1.1 mmol) para desproteger el triple enlace. La reacción se completa a temperatura ambiente en poco tiempo. Acabada ésta, se elimina el disolvente y **C2** se purifica por columna cromatográfica con una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (50:1) (77%, 682.0 mg).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)= 7.47 (s, 1H,  $\text{H}^{6c}$ ), 6.87 (bs, 1H,  $\text{C}^{4c}\text{NH-H}$ ), 6.49 (s, 2H, Ar-H), 5.67 (bs, 1H,  $\text{C}^{4c}\text{NH-H}$ ), 4.87 (s, 2H,  $\text{N}^{1c}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.93 (td,  $J$  = 6.5, 2.2 Hz, 6H,  $\text{O-CH}_2\text{-}$ ), 3.32 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.89 – 1.52 (m, 6H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.28 (m, 54H,  $\text{OC}_2\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_9\text{-CH}_3$ ), 1.03 – 0.67 (m, 9H,  $\text{O(CH}_2\text{)}_{11}\text{-CH}_3$ ).

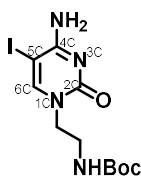
**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)= 166.0, 156.1, 154.6, 149.3, 139.4, 131.6, 108.1, 91.2, 85.0, 78.3, 76.0, 74.4, 70.3, 53.7, 33.0, 31.4, 30.8, 30.7, 30.5, 27.2, 23.7, 15.2.

**HRMS (ESI+)**: Calculado para  $\text{C}_{49}\text{H}_{84}\text{N}_3\text{O}_4$ : 778.6456, encontrado  $m/z$  = 778.6464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**6.**<sup>83</sup> Sobre una solución de la amina bromada comercial (10.0 g, 48.8 mmol) en MeOH (120 mL) enfriada a 0 °C, se adicionan sucesivamente  $\text{NEt}_3$  (13.6 mL, 97.6 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (21.3 g, 97.6 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. Se elimina el disolvente a sequedad y el residuo se redissuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava consecutivamente con HCl 0.1 M,  $\text{NaHCO}_3\text{sat}$  y  $\text{NaCl sat}$ . La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora una vez más, el disolvente a presión reducida. El producto se obtiene con un 78 % de rendimiento (7.9 g).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 4.94 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 3.52 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H,  $\text{Br-CH}_2\text{-}$ ), 3.48 – 3.39 (m, 2H,  $\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{-CH}_3$ ).

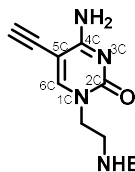


**C3.2.**<sup>58</sup> En un matraz se pesa **C1** (3.0 g, 12.7 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.9 g, 15.2 mmol) y tras varios ciclos Ar/vacío, se disuelven en DMF seca y se agita a temperatura ambiente durante 1 h 30 min obteniéndose una solución granate. A continuación, se canula una solución de la amina **6** (3.4 g, 15.2 mmol) también en DMF seca y se deja reaccionando a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción amarilla resultante es filtrada y la DMF eliminada en el rotavapor. Por último, el crudo es purificado por cromatografía de columna usando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1) como eluyente. El compuesto **C3.2** se consigue como un sólido blanco con un 82 % de rendimiento (3.95 g).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 7.80 (s, 1H, **H**<sup>6C</sup>), 7.60 (s, 1H, **C**<sup>4C</sup>NH-**H**), 6.85 (bs, 1H, **N**<sup>1C</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH), 6.43 (bs, 1H, **C**<sup>4C</sup>NH-**H**), 3.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, **N**<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, **N**<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.35 (s, 9H, OC-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 165.0, 156.6, 155.6, 153.1, 56.0, 49.7, 40.5, 39.5, 29.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 381.0418, encontrado *m/z* = 381.0403 [M+H]<sup>+</sup>.

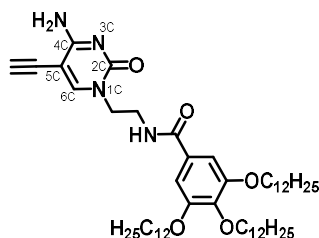


**C3.1.**<sup>58,60</sup> En un matraz se pesan la citosina **C3.2** (3.0 g, 7.9 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140.0 mg, 0.2 mmol) y CuI (20.0 mg, 0.1 mmol), se ponen bajo atmósfera inerte y se disuelven en 30 mL de una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente desoxigenada. Entonces se añaden 3.4 mL de TMSA (23.9 mmol) sobre esa disolución y se calienta a 40 °C durante 12 h. Tras consumirse toda la **C3.2** se evapora el disolvente, y al crudo resultante se le redisuelve en una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (1:1). A continuación, se añade TBAF·3H<sub>2</sub>O para desproteger el triple enlace y se deja agitando a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción (aprox 1-2 h). Se evapora el disolvente a presión reducida y el sólido conseguido se purifica por columna cromatográfica usando como eluyente CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1) para obtener **C3.1** como un sólido ligeramente marrón con un 71 % de rendimiento (1.6 g).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.77 (s, 1H, **H**<sup>6C</sup>), 7.51 (bs, 1H, **C**<sup>4C</sup>NH-**H**), 6.85 (bs, 1H, **N**<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH), 6.64 (bs, 1H, **C**<sup>4C</sup>NH-**H**), 4.30 (s, 1H, **C**≡CH), 3.69 (m, 2H, **N**<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.16 (m, 3H, **N**<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.34 (s, 9H, OC-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 165.6, 156.6, 155.0, 151.5, 88.7, 86.6, 78.8, 76.9, 50.1, 29.1, 2.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 381.0418, encontrado *m/z* = 381.0403 [M+H]<sup>+</sup>.



**C3.** Para la síntesis de **C3** es necesario desproteger la amina del compuesto **C3.1**, y activar el ácido **W3**, y usar ambos productos *in situ* sin ser necesaria su purificación. Para ello, por un lado se disuelve el correspondiente ácido (**W3**) (1.9 g, 2.7 mmol) en 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>anh y se enfría a 0 °C. Alcanzada esta temperatura se añaden EDC (1.05 g, 5.5 mmol), HOBT

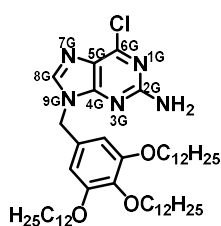
(925.6 mg, 6.85 mmol) y DIPEA (0.954 mL, 5.45 mmol). Se agita durante 10 min manteniéndolo a 0 °C y a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida sin calentar el baño de agua, y se redisuelve en DMF<sub>anh</sub> para su inmediata utilización en la siguiente reacción. Por otro lado, sobre una suspensión de **C3.1** (762 mg, 2.74 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sub>anh</sub> (40 mL) se añade el TFA (11 mL, 145.1 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h 30 min (siguiéndolo por TLC). Acabada la desprotección, se elimina el TFA al rotavapor junto con el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo obtenido se redisuelve en DMF<sub>anh</sub> (10 mL) y se añaden 14 mL de NEt<sub>3</sub>, agitando todo a temperatura ambiente durante 20 min para después enfriarlo a 0 °C. Sobre la solución a 0 °C se añade poco a poco el ácido activado y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche. Comprobada que la reacción ha acabado por TLC, se rota a sequedad y se redisuelve la pasta resultante en CHCl<sub>3</sub>. Se lava la nueva solución con HCl 0.1 M, seguido de NaHCO<sub>3</sub><sub>sat</sub> y NaCl<sub>sat</sub>, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y elimina el disolvente a baja presión. El producto final, **C3**, se obtiene por purificación en columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH 80:1 (1.75 g, 77%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.66 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, -NHCO-), 7.56 (s, 1H, **H<sup>6c</sup>**), 7.06 (s, 2H, Ar), 5.96 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 5.55 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 4.09 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, N<sup>1c</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.98 (q, *J* = 6.7 Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 3.77 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, N<sup>1c</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.29 (s, 1H, C≡CH), 1.86 – 1.60 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.29 – 1.25 (m, 54H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 9H, OC<sub>11</sub>H<sub>22</sub>-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 168.3, 164.9, 155.5, 153.2, 150.2, 141.2, 129.0, 106.0, 89.8, 84.2, 77.6, 77.4, 77.2, 76.7, 74.7, 73.6, 69.3, 49.8, 32.1, 30.5, 29.9, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 26.3, 26.2, 22.8, 14.2.

**HRMS (MALDI)**: Calculado para C<sub>51</sub>H<sub>87</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 835.6671, encontrado *m/z* = 835.6661 [M+H]<sup>+</sup>.

### 1.5.5. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE GUANINA

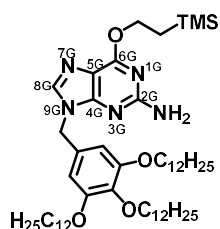


**G1.3**.<sup>58,60</sup> En 100 mL de DMF<sub>anh</sub> se disuelven 1.8 g de 2-amino-6-cloropurina (10.4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.7 g, 12.4 mmol) y se calientan a 40 °C. Alcanzada dicha temperatura se añade una solución de **W2** (9.0 g, 12.4 mmol) también en DMF<sub>anh</sub> (50 mL) y se deja reaccionando a 40 °C durante toda la noche. Consumida la purina de partida, se filtra la sal y se elimina la DMF por evaporación a presión reducida. El crudo resultante es purificado directamente por columna cromatográfica en Ciclohex/AcOEt (4:1), obteniéndose 5.5 g del compuesto **G1.3** (66%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.70 (bs, 1H, **H<sup>8G</sup>**), 6.43 (s, 2H, **H<sup>Ar</sup>**), 5.34 (bs, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 5.10 (s, 2H, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.90 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 1.72 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.55 – 1.05 (m, 54H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 9H, OC<sub>11</sub>H<sub>22</sub>-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160.3, 155.0, 154.7, 152.4, 143.3, 139.5, 130.9, 126.2, 107.6, 78.2, 74.6, 70.4, 48.6, 33.0, 31.4, 30.84, 30.80, 30.74, 30.52, 30.47, 27.2, 23.8, 15.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>48</sub>H<sub>83</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> = 812.6178, encontrado  $m/z$  = 812.6206 [M]<sup>+</sup>.

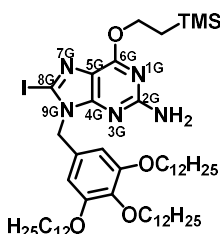


**G1.2.**<sup>58,60</sup> En un matraz de dos bocas se disuelve NaH (0.98 g, 24.6 mmol) en dioxano anhidro, se añade trimetilsililetanol (1.76 mL, 12.3 mmol) y se pone a reflujo. Una vez alcanzado se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade **G1.3** (5.0 g, 6.15 mmol), poniéndolo de nuevo todo a reflujo durante aproximadamente 2 horas (TLC CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20:1). De nuevo se enfría la reacción a temperatura ambiente, se filtra el NaH y se elimina el dioxano. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica en Tol/AcOEt (10:1), obteniéndose **G1.2** como una espuma blanca (2.85 g, 57%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.55 (s, 1H, **H<sup>8G</sup>**), 6.45 (s, 2H, **H<sup>A'</sup>**), 5.12 (s, 2H, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-), 5.02 (bs, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.74 - 4.39 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 4.03 - 3.68 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 1.88 - 1.55 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.56 - 1.11 (m, 54H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.01 - 0.77 (m, 9H, OC<sub>2</sub>H<sub>22</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 162.7, 160.6, 140.2, 139.3, 131.8, 116.8, 107.5, 78.2, 74.6, 70.4, 66.1, 48.2, 33.1, 31.5, 30.84, 30.78, 30.5, 27.2, 23.8, 18.8, 15.2, -0.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>53</sub>H<sub>96</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si: 894.7226, encontrado  $m/z$  = 894.7217 [M+H]<sup>+</sup>.

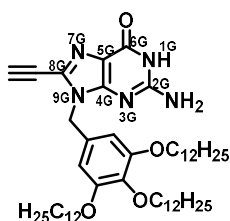


**G1.1.** Sobre una solución de iPr<sub>2</sub>NH (recién destilada sobre KOH) (2.37 mL, 16.77 mmol) en 32 mL de THF se añade 4.47 mL 2.5 M de BuLi (11.18 mmol) y se deja reaccionar a 0 °C durante 45 min. Tras esto se enfría a -78 °C (con un baño de nieve carbónica y acetona), y se añade vía cánula la solución de **G1.2** (2.0 g, 2.24 mmol) en 32 mL de THF seco. Se deja en agitación a esta temperatura durante 4 o 5 horas, tras las cuales se añade una nueva solución de I<sub>2</sub> (1.7 g, 6.7 mmol) en THF seco (32 mL) y se sigue su evolución por cromatografía en capa fina (Ciclohex/AcOEt 5:1). Acabada la reacción se neutraliza con NH<sub>4</sub>Cl<sub>sat</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava consecutivamente con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>sat, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de eliminar el disolvente se purifica por columna cromatográfica con una mezcla Ciclohex/AcOEt (2.1 g, 92%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.46 (s, 2H, **H<sup>A'</sup>**), 5.07 (s, 2H, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-), 5.00 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.59 - 4.43 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 4.01 - 3.72 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 1.87 - 1.56 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.56 - 1.12 (m, 54H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.99 - 0.73 (m, 9H, OC<sub>11</sub>H<sub>22</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.06, 0.04 (2xs, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 160.0, 159.3, 155.0, 153.2, 137.9, 130.5, 118.5, 106.2, 97.0, 73.3, 69.1, 65.0, 48.5, 31.9, 30.3, 29.68, 29.65, 29.62, 29.60, 29.58, 29.59, 29.53, 29.4, 29.3, 26.0, 22.6, 17.6, 14.0, -1.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>53</sub>H<sub>95</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si: 1020.6192, encontrado  $m/z$  = 1020.6210 [M+H]<sup>+</sup>.



**G1.** Se disuelve en THF **G1.1** (0.98 mmol) y se adiciona TBAF·3H<sub>2</sub>O (473.0 mg, 1.14 mmol). La reacción se completa a temperatura ambiente en poco tiempo. Acabada ésta, se elimina el disolvente y se purifica por columna de sílica gel con CHCl<sub>3</sub>/MeOH como fase móvil. El compuesto **G1** se obtiene como un sólido marrón tras recristalizarlo utilizando CHCl<sub>3</sub>/MeCN con un rendimiento del 68% (545 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 11.81 (bs, 1H, <sup>1</sup>G-NH), 6.64 (bs, 2H, C<sup>2</sup>G-NH<sub>2</sub>), 6.54 (s, 2H, H<sup>A</sup>), 5.13 (s, 2H, N<sup>9</sup>G-CH<sub>2</sub>-), 3.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 3.37 (s, 1H, C≡CH), 1.72 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.54-1.07 (m, 54H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (td, *J* = 6.7, 2.1 Hz, 9H, OC<sub>11</sub>H<sub>22</sub>-CH<sub>3</sub>).

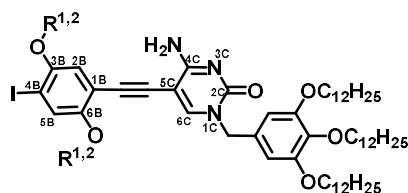
<sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 154.6, 153.3, 138.1, 130.9, 106.6, 77.3, 73.5, 69.2, 32.1, 30.5, 29.9, 29.8, 29.7, 29.5, 26.3, 22.8, 14.3.

HRMS (ESI+): Calculado para C<sub>50</sub>H<sub>84</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 818.6517, encontrado *m/z* = 818.6517 [M+H]<sup>+</sup>.

### 1.5.6. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MONÓMEROS

Todos los **BCn** se prepararon según el procedimiento estándar para la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre la base pirimidínica correspondiente **C2** o **C3** y los bloques **Bn**. Para la obtención del monómero final se realizó una segunda reacción de Sonogashira entre **BCn** y la base púrica **G1**.

Algunos de los monómeros finales no pudieron ser caracterizados por <sup>1</sup>H-RMN y/o <sup>13</sup>C-RMN debido a la agregación del monómero a altas concentraciones, y/o a la presencia de regioisómeros.



R<sup>1</sup> = C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>

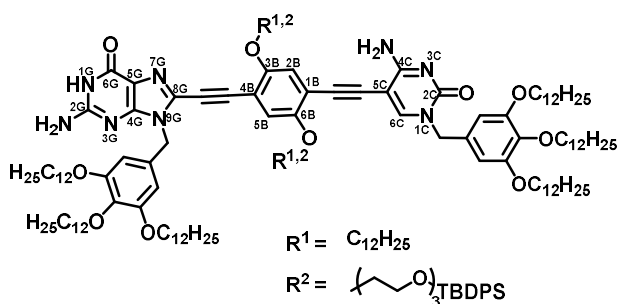
R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>TBDPS

**BC1.** 200 mg de **C2** (0.257 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.97 mg, 5.65·10<sup>-3</sup> mmol), CuI (0.54 mg, 2.83·10<sup>-3</sup> mmol) y el bloque **B3** (1.087 g, 1.21 mmol), se disuelven en 5 mL de THF/NEt<sub>3</sub> (4:1), previamente desoxigenada, y se dejan reacción a 40 °C hasta consumir toda la **C2**. Se filtra la reacción sobre celita y se evapora el disolvente. La purificación por columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (50:1) da como resultado la obtención de **BC1**

en un 38% de rendimiento (150 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 7.60 (m, 4H, Si-Ph<sub>2</sub>), 7.35 (s, 1H, H<sup>6C</sup>), 7.29 (m, 6H, Si-Ph<sub>2</sub>), 7.24 – 7.14 (m, 1H, H<sup>2B</sup>), 6.72 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H<sup>5B</sup>), 6.42 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, H<sup>A</sup>), 6.33 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 6.11 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 4.81 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 4.01 (q, *J* = 5.1, 4.7 Hz, 2H, C<sup>6B</sup>O-CH<sub>2</sub>-), 3.94 – 3.49 (m, 18H, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>, (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OSi(TBDPS), 1.73 - 1.68 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>), 1.59 (s, 4H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.39 - 1.37 (m, 4H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.22 - 1.19 (m, 64H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.96, 0.95 (2xs, 9H, SiC-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 12H, O-CH<sub>3</sub>).

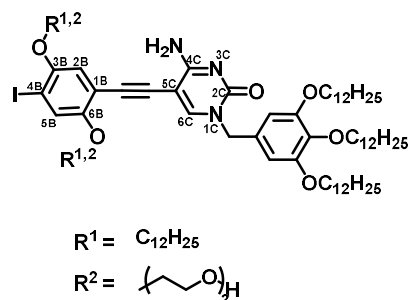
HRMS (ESI+): *m/z* = 1550.96 [M+H]<sup>+</sup>.



**GC1.** En una mezcla THF/ $NEt_3$  (4:1) previamente desgasificada **BC1** (150 mg, 0.097 mmol), Pd (1.36 mg, 0.022 eq), CuI (0.011 eq, 0.18 mg), se disuelven junto con **G1** (87 mg, 0.106 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente hasta la

completa desaparición de **G1**. La disolución se filtra sobre celita y se rota hasta sequedad. El crudo obtenido se purifica por columna de silica gel, usando como fase móvil  $CHCl_3/MeOH$  (50:1) para obtener 170 mg de **GC1** como un aceite espeso y amarillo (77 %). El monómero se almacena tras precipitarlo con MeOH como un sólido amarillo.

**HRMS (MALDI):**  $m/z = 2263.5$   $[M+Na]^+$ .

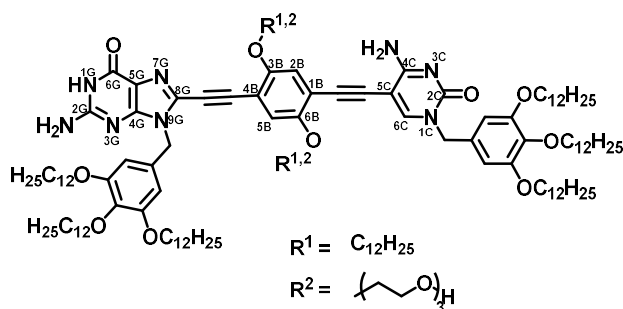


**BC3.** En 10 mL de una mezcla de THF/ $NEt_3$  (4:1) a la que se ha sometido a varios ciclos de *Freeze-Pump-Thaw*, se disuelven **B4** (639 mg, 0.965 mmol),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (3 mg) y CuI (0.4 mg). Después, y en continua agitación, se adiciona paulatinamente **C2** (150 mg, 0.193 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente. Tras comprobar por TLC ( $CHCl_3/MeOH$ ) que la reacción ha concluido, ésta se filtra sobre celita y se lleva a sequedad.

El producto **BC3** se obtiene por cromatografía en columna usando  $CHCl_3/MeOH$  (40:1) como eluyente. (46 mg, 19 %).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.90 (s, 1H,  $H^{6C}$ ), 7.33 (s, 1H,  $H^{2B}$ ), 7.24 (s, 1H,  $H^{5B}$ ), 6.76 (s, 1H,  $C^{4C}NH-H$ ), 6.63 (s, 1H,  $C^{4C}NH-H$ ), 6.49 (s, 2H,  $H^{Ar}$ ), 4.87 (s, 2H,  $N^{1C}-CH_2-$ ), 4.19 – 4.11 (m, 2H,  $C^{6B}O-CH_2-$ ), 4.05 – 3.64 (m, 16H,  $O-CH_2-C_{11}H_{23}$ ,  $C^{6B}OCH_2-(CH_2OCH_2)_2-$ ), 3.10 (s, 1H, OH), 1.76 (m, 8H,  $OCH_2-CH_2-$ ), 1.46 (m, 8H,  $OC_2H_4-CH_2$ ), 1.31 – 1.26 (m, 48H,  $-(CH_2)_8-CH_3$ ), 0.94 – 0.77 (m, 12H,  $-CH_3$ ).

**HRMS (MALDI):**  $m/z = 1334.9$   $[M+Na]^+$ .

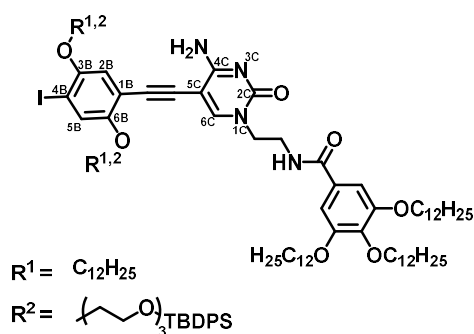


**GC3.** El producto final **GC3** se obtuvo a través de la reacción de Sonogashira entre **BC3** y **G1**. Para ello se disolvieron 40 mg de **BC3** (0.03 mmol),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0.42 mg) y CuI (0.06 mg) en THF/ $NEt_3$  (4:1) y a continuación se goteó

sobre ellos la **G1** (27.5 mg, 0.033 mmol) también disuelta en la misma mezcla. Tras reaccionar a temperatura ambiente y atmósfera inerte durante 12 horas se comprobó que la reacción se había completado y se filtró sobre celita. Tras eliminar el disolvente, el crudo se purificó por columna cromatográfica usando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (40:1) como eluyente. **GC3** se obtuvo con un 54% de rendimiento como un sólido amarillo tras precipitarlo con MeOH.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 10.34 (s, 1H, <sup>1</sup>G<sup>N</sup>-H), 7.72 (s, 1H, **H**<sup>6C</sup>), 6.68 (s, 1H, **H**<sup>2B</sup>), 6.56 (s, 1H, **H**<sup>5B</sup>), 6.37 (s, 4H, **H**<sup>ArG</sup> **H**<sup>ArC</sup>), 6.19 (bs, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 5.71 (s, 2H, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-), 4.85 (s, 2H, C<sup>4C</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.55 (s, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.82 (s, 2H, C<sup>6B</sup>O-CH<sub>2</sub>-), 3.67 – 3.16 (m, 24H, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>, C<sup>6B</sup>OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH), 2.34 – 2.09 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>), 1.68 – 1.22 (m, 12H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>), 0.90 (m, 112H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.51 (m, 21H, -CH<sub>3</sub>).

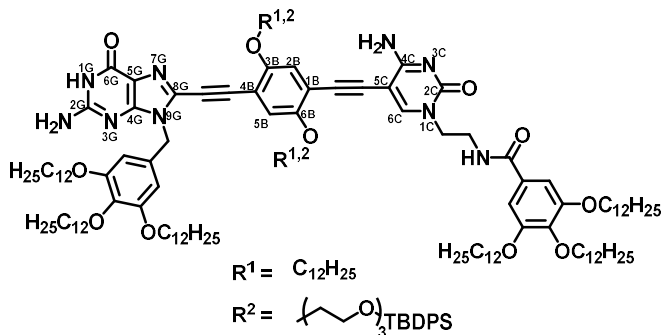
HRMS (MALDI): *m/z* = 2025.5 [M+Na]<sup>+</sup>.



**BC2.** El producto del acoplamiento entre el bloque **B3** y la **C3** sigue exactamente el mismo procedimiento que el indicado para el **BC1** anterior. Con una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) se disuelven en un matraz, 800 mg de **B3** (0.89 mmol), 186 mg de **C3** (0.222 mmol) y los catalizadores de Pd (0.022eq, 3.43 mg) y CuI (0.011 eq, 0.46 mg). Tras dejar que la reacción se complete, se filtra sobre celita y se

elimina el disolvente al rotavapor. El crudo obtenido se purifica por columna cromatográfica de sílice con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (50:1), obteniéndose 156 mg de **BC2** (46%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.71 (m, 4H, Si-Ph<sub>2</sub>), 7.57 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H**<sup>6C</sup>), 7.52 – 7.33 (m, 6H, Si-Ph<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H**<sup>2B,5B</sup>), 6.81 – 6.76 (m, 2H, **H**<sup>Ar</sup>), 6.50 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 6.24 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 4.16 – 3.55 (m, 12H, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>, -CH<sub>2</sub>-NHCO, C<sup>6B</sup>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OSiTBDPS), 1.81-1.77 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>), 1.61 – 1.18 (m, 48H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.07 (d, 9H, SiC-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 – 0.87 (m, 12H, -CH<sub>3</sub>).

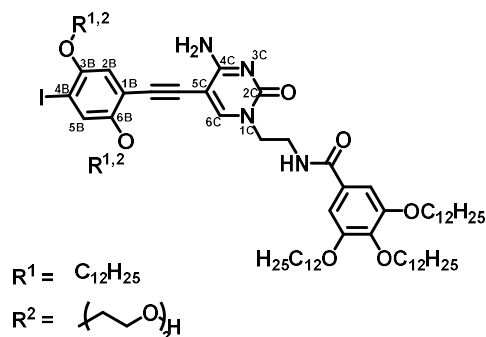


**GC2.** En 2.5 mL de THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente desoxigenada mediante varios ciclos de Freeze-Pump-Thaw, se disuelven **BC2** (150 mg, 0.099 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.39 mg) y CuI (0.19 mg). A temperatura

ambiente y en continua agitación se gotea la **G1** (89 mg, 0.108 mmol) también disuelta en la misma mezcla de disolventes y se deja reaccionar hasta consumir

completamente esta última. Se filtra sobre celita, se elimina el disolvente a sequedad y se purifica mediante columna cromatográfica usando un gradiente de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ . Se obtienen 101 mg de **GC2** (44 %).

**HRMS (MALDI):**  $m/z = 2320.6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

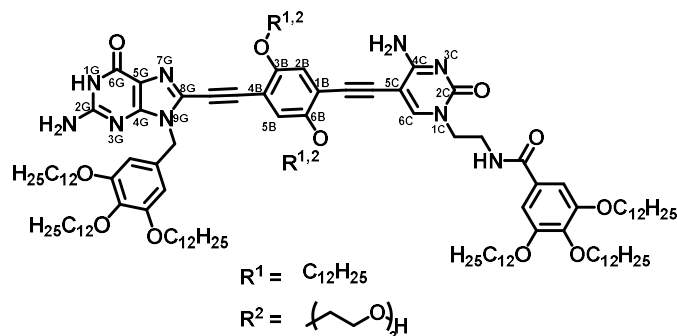


**BC4.** Se disuelven 594 mg de **B4** (0.898 mmol) junto con  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (2.8 mg) y  $\text{CuI}$  (0.4 mg) en una mezcla  $\text{THF}/\text{NEt}_3$  (4:1) a la que se desoxigenó previamente. Por otro lado, se disolvieron 150 mg de **C3** (0.180 mmol) en la misma mezcla de disolventes y se goteó sobre la primera disolución. Se dejó reacción a 40 °C durante 12 h y se filtró sobre celita tras comprobar que la **C4** se había consumido totalmente.

El producto **BC4** se obtuvo con un 49 % de rendimiento tras purificarlo por columna cromatográfica en  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.87$  (s, 1H,  $\text{C}^4\text{C-NH-H}$ ), 7.65 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 7.55 (s, 1H,  $\text{H}^{6\text{C}}$ ), 7.23 (s, 1H,  $\text{H}^{2\text{B}}$ ), 7.04 (s, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.73 (s, 1H,  $\text{H}^{5\text{B}}$ ), 6.66 (s, 1H,  $\text{C}^4\text{C-NH-H}$ ), 4.16 – 4.10 (m, 2H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 4.10 – 4.03 (m, 1H,  $\text{OH}$ ), 4.02 – 3.64 (m, 20H,  $\text{O-CH}_2\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$ ,  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{-OH}$ ), 3.57 (t,  $J = 4.1$  Hz, 2H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.75 (m, 8H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$ ), 1.56 – 1.15 (m, 72H,  $\text{OC}_2\text{H}_4\text{-(CH}_2)_9\text{-CH}_3$ ), 0.93 – 0.81 (m, 12H,  $\text{-CH}_3$ ).

**HRMS (MALDI):**  $m/z = 1391.9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**GC4.** El monómero final **GC4** se consiguió a través del acoplamiento entre **BC4** y **G1**. En un matraz bajo atmósfera inerte se disuelven 69 mg de **BC4** (0.05 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.78 mg) y  $\text{CuI}$  (0.11 mg).

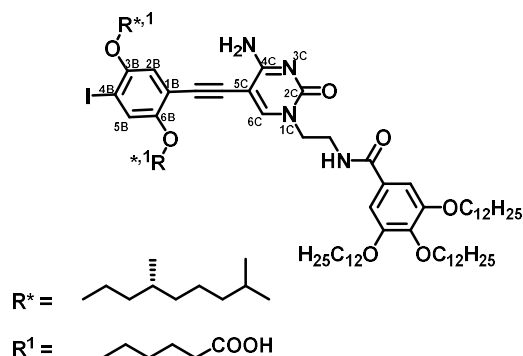
Sobre ellos se adiciona lentamente la **G1** (45.4 mg, 0.055 mmol) también disuelta en una mezcla  $\text{THF}/\text{NEt}_3$  (4:1). Consumida toda la guanina se filtra la mezcla de reacción sobre celita y se purifica por columna cromatográfica con un gradiente  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ . El producto **GC4** se precipitó con  $\text{MeOH}$  y se almacenó como un sólido amarillo. (71 mg, 68 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 10.42$  (s, 1H,  $^{16}\text{N-H}$ ), 8.12 (s, 1H,  $\text{H}^{6\text{C}}$ ), 7.02 (s, 1H,  $\text{H}^{5\text{B}}$ ), 6.89 (s, 1H,  $\text{H}^{2\text{B}}$ ), 6.74 (s, 1H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{NH-H}$ ), 6.59 (s, 2H,  $\text{H}^{\text{ArC}}$ ), 6.48 (s, 2H,  $\text{H}^{\text{ArG}}$ ), 5.66 (s, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 4.95 (s, 2H,  $\text{C}^4\text{C-NH}_2$ ), 4.08 – 3.25 (m, 28H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{O-CH}_2\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$ ,  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{-OH}$ ), 3.13 (s, 2H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 2.33 (m, 14H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$ ), 1.45 (m, 14H,



OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>), 1.33 – 0.71 (m, 112H, OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 21H, -CH<sub>3</sub>).

HRMS (MALDI): *m/z* = 2082.5 [M+Na]<sup>+</sup>.

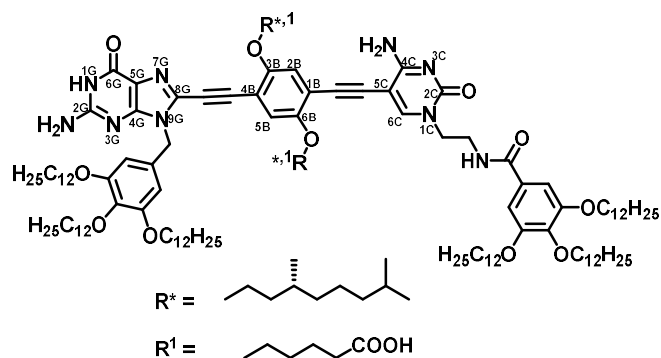


**BC6.** En 10 mL de THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) al que se sometió previamente a ciclos de *Freeze-Pump-Thaw* para desoxigenarla, se disuelven **B7** (690.3 mg, 1.12 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.32 mg) y CuI (0.59 mg). Sobre esta disolución a 40 °C se adicionan otros 10 mL de THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) donde se han disuelto 200 mg de **C3**, a lo largo de varias horas. Transcurridas 12

horas se comprueba que la reacción ha concluido y se filtra sobre celita. Se elimina el disolvente y se obtiene el producto **BC6** (71 mg, 23 %), como un aceite amarillo, tras purificarlo por columna cromatográfica de gel de sílice con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (40:1) como eluyente.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.64 (s, 1H, H<sup>6C</sup>), 7.51 (s, 1H, NHCO), 7.20 (s, 1H, H<sup>5B</sup>), 7.16 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 7.04 (s, 2H, H<sup>A</sup>), 6.70 (s, 1H, H<sup>2B</sup>), 6.18 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 4.11 (s, 2H, N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 4.06 – 3.83 (m, 10H, O-CH<sub>2</sub>-), 3.77 (s, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 2.45 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 1.64 – 1.04 (m, 64H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOH, -\*CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.02 – 0.72 (m, 18H, -CH<sub>3</sub>).

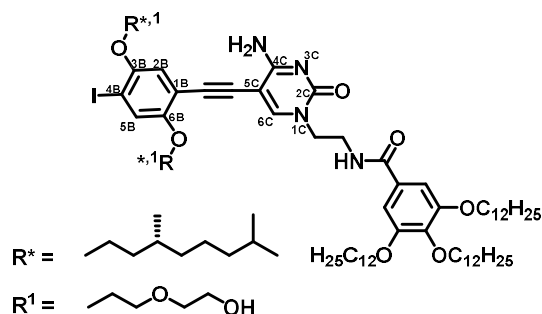
<sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.9, 172.7, 167.0, 163.9, 154.4, 152.9, 152.2, 152.0, 150.7, 146.3, 140.0, 127.4, 123.4, 121.6, 113.5, 110.7, 104.6, 107.2, 92.6, 90.9, 87.3, 83.5, 76.2, 72.4, 68.4, 68.1, 67.0, 54.6, 48.7, 42.4, 39.2, 38.2, 36.1, 35.2, 32.9, 30.9, 29.3, 29.0, 28.73, 28.66, 28.6, 28.5, 28.39, 28.36, 27.6, 26.9, 25.2, 25.1, 24.7, 24.4, 23.7, 21.7, 21.7, 21.6, 20.4, 18.6, 13.1.



**GC6.** en una mezcla DMF/NEt<sub>3</sub> (4:1) a la que se sometió a ciclos de *freeze-pump-thaw* para desoxigenarlo, se disuelven 71 mg de **BC6** (0.054 mmol) junto con 0.76 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 0.103 mg de CuI. A

continuación, se goteó sobre ella, a lo largo de varias horas, una solución en el mismo disolvente de **G1** (48.8 mg, 0.059 mmol). Consumida la purina se filtra sobre celita la mezcla de reacción y se purifica por columna cromatográfica tras haber eliminado el disolvente al rotavapor. (12 mg).

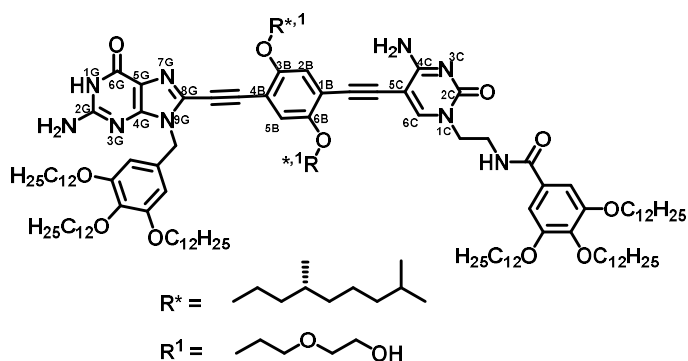
**HRMS (MALDI):**  $m/z$  2021.4  $[M+Na]^+$ .



se deja reaccionar hasta consumir totalmente la citosina. Concluida la reacción se filtra sobre celita, se elimina el disolvente al rotavapor y se purifica el crudo por columna cromatográfica en sílica gel, usando un gradiente de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  como eluyente. El producto **BC7** se obtuvo como una mezcla de regioisómeros imposible de separar, cuyas señales se observan por separado en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, pero sin posibilidad de asignarlas (110 mg, 35 %).

**<sup>13</sup>C-RMN** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 167.0, 166.9, 163.8, 163.6, 154.7, 153.1, 152.5, 152.0, 151.9, 151.1, 150.7, 146.6, 146.0, 140.02, 139.99, 130.5, 127.8, 127.7, 123.6, 123.3, 121.6, 121.4, 114.7, 112.8, 111.2, 111.1, 108.9, 104.9, 104.7, 92.1, 91.9, 90.5, 90.4, 87.2, 86.3, 85.1, 84.0, 76.2, 72.4, 72.0, 71.7, 71.3, 70.1, 69.0, 68.6, 68.4, 68.2, 67.6, 67.4, 66.9, 60.73, 60.66, 60.2, 49.1, 48.9, 41.8, 39.0, 38.5, 38.2, 38.1, 36.3, 36.1, 35.4, 35.2, 35.1, 30.9, 30.41, 29.35, 29.33, 28.9, 28.8, 28.73, 28.71, 28.66, 28.6, 28.5, 28.4, 27.0, 26.9, 25.9, 25.1, 25.1, 24.4, 23.7, 21.69, 21.66, 21.6, 21.5, 18.7, 18.6, 13.1.

**MS (MALDI):**  $m/z$  1297.8  $[M+H]^+$



**GC7.** Tras realizarle varios ciclos de *freeze-pump-thaw* a una mezcla DMF/ $\text{NEt}_3$  (4:1), se disuelven en ella 110 mg de **BC7** (0.085 mmol) junto con 1.19 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  y  $\text{CuI}$ . A continuación, se inyecta

paulatinamente otra disolución de **G1** en la misma mezcla de disolventes y se deja reaccionar hasta consumir totalmente la citosina. Concluida la reacción se filtra sobre celita, se elimina el disolvente al rotavapor y se purifica el crudo por columna cromatográfica en sílica gel, usando un gradiente de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  como eluyente. El producto **GC7** se obtuvo como una mezcla de regioisómeros imposible de separar, igual que ocurriese con su antecesor **BC7** (70 mg, 42 %)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 10.69 (s, 1H,  $\text{N}^{1\text{G}}\text{-H}$ ), 8.43 (s, 1H,  $\text{H}^{6\text{C}}$ ), 7.81 – 7.48 (m, 2H), 7.23 – 6.86 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.84 – 6.54 (m, 1H), 6.49 – 6.14 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.31 – 5.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 5.02 – 5.84 (m, 1H,  $\text{NH}$ ), 4.26 – 3.37 (m, 12H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 3.24 (s, 12H,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ), 1.88 – 0.54 (m, 64 H,  $\text{-(CH}_2\text{)}_9\text{-CH}_3$ ,  $\text{-CH}_2^*\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-(CH}_3\text{)}_2$ ), 0.15–0.07 (m, 3H,  $\text{-CH}_3$ ).

## **CAPÍTULO 2:**

### **Nanotubos Autoensamblados Hidrosolubles con Poro Lipófilo**

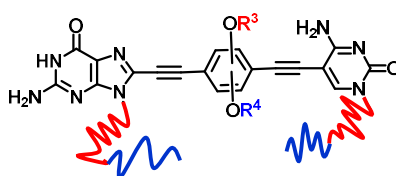
En este capítulo, se ha abierto una nueva vía de investigación en la que se han estudiado procesos de agregación en entornos acuosos. Para ello se ha sintetizado una batería de monómeros potencialmente solubles en agua y con la capacidad de autoensamblarse en este medio a través de interacciones no covalentes, para dar lugar a la formación de agregados tubulares. El uso de bloques centrales anfifílicos en la estructura del monómero final, guiaría el autoensamblaje de los nanotubos a través de fuerzas solvofóbicas, y generaría un entorno hidrófobo en el poro de los nanotubos hidrosolubles, capaz de albergar moléculas de naturaleza apolar.

En este capítulo han contribuido de manera significativa, tanto en el desarrollo de vías sintéticas como en el estudio de los agregados, las estudiantes Noelia Herrera de la Rúa y Paula B. Chamorro Zabalza, en sus trabajos de fin de máster, así como la Dra. Fátima Aparicio Hernández.

## 2.1. Síntesis de los Distintos Componentes de los Monómeros

### 2.1.1. Diseño Estructural y Sintéticos de los Monómeros

En la estructura de los monómeros sintetizados en este capítulo, cuyo diseño general se muestra en la *Figura 2.1*, podemos observar de nuevo la utilización de guaninas y citosinas como derivados de bases púricas y pirimidínicas, así como de bloques centrales anfifílicos idénticos o similares a los del *Capítulo 1*.



*Figura 2.1.- Diseño general de los compuestos sintetizados en este capítulo, donde las partes lipófilas aparecen en rojo y las hidrófilas en azul.*

Todos los bloques centrales de los monómeros de este capítulo tienen una cadena lipófila común ( $R^3$ ), con un centro quiral empleado para poder estudiar los procesos de agregación por técnicas como el dicroísmo circular. Por otro lado, la cadena hidrófila del bloque central ( $R^4$ ) variará entre dos posibilidades, neutra (grupo terminal alcohol) o iónica (grupo terminal ácido carboxílico). Este último es capaz de desprotonarse en carboxilato a pH neutro o básico, lo que no solo puede incrementar la solubilidad en agua, sino también impedir fenómenos de agregación entre nanotubos por repulsión iónica.

A diferencia de los monómeros previos, en este capítulo el grupo solubilizante anclado a las bases nucleicas puede o no coincidir para ambas bases. En la mayor parte de los casos, los sustituyentes de las bases serán grupos anfifílicos en los que la parte hidrófoba (roja) se encontrará cercana al núcleo del tetrámero. De esta manera, esperamos que se forme un entorno protector que repela el agua y evite así que ésta pueda competir con los grupos dadores-aceptores de las bases por los enlaces de hidrógeno, lo que debilitaría la interacción entre bases complementarias de distintos monómeros. Por otro lado, la parte hidrófila (azul) será la que aporte solubilidad al conjunto supramolecular. Se han sintetizado grupos solubilizadores con distintos grados de anfifilia donde se juega no solo con el número de cadenas solubilizantes y la longitud de la parte hidrófila e hidrófoba de dichos grupos, sino también con la existencia o no de un grupo aromático capaz de aportar interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  con otros tetrámeros que refuercen el apilamiento en forma de nanotubos supramoleculares.

### 2.1.2. PROCESOS SINTÉTICOS

Gran parte de los métodos generales de síntesis empleados en este capítulo ya han sido explicados en la *Sección 1.1* del *Capítulo 1*.

#### -BLOQUES CENTRALES

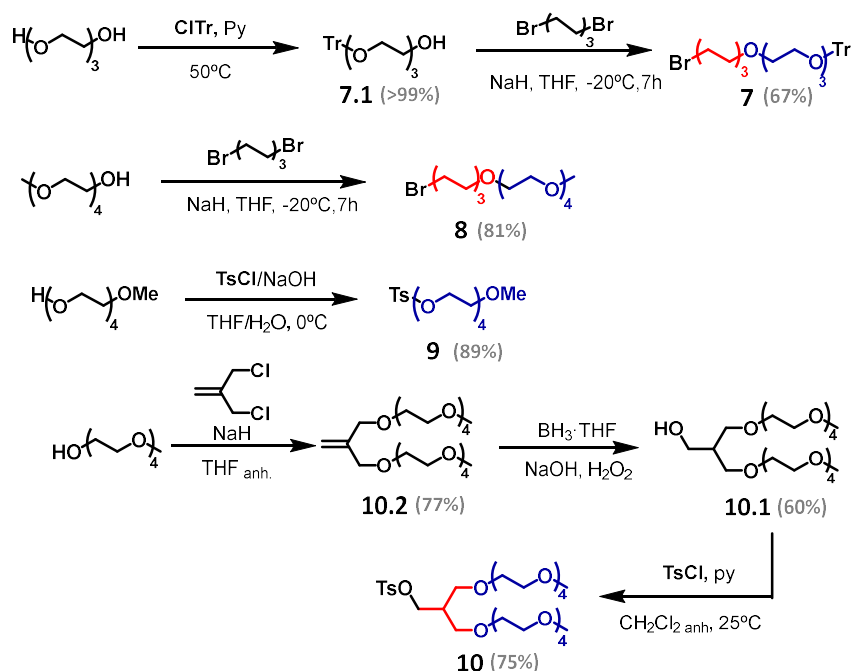
Los bloques centrales utilizados para este capítulo serán los mismos que los sintetizados para el *Capítulo 1*. En concreto se usarán aquellos que poseen un centro quiral, **B7** y **B8**, portadores de un grupo terminal ácido o alcohol, respectivamente.

#### -BASES NUCLEICAS

##### *Grupos solubilizantes*

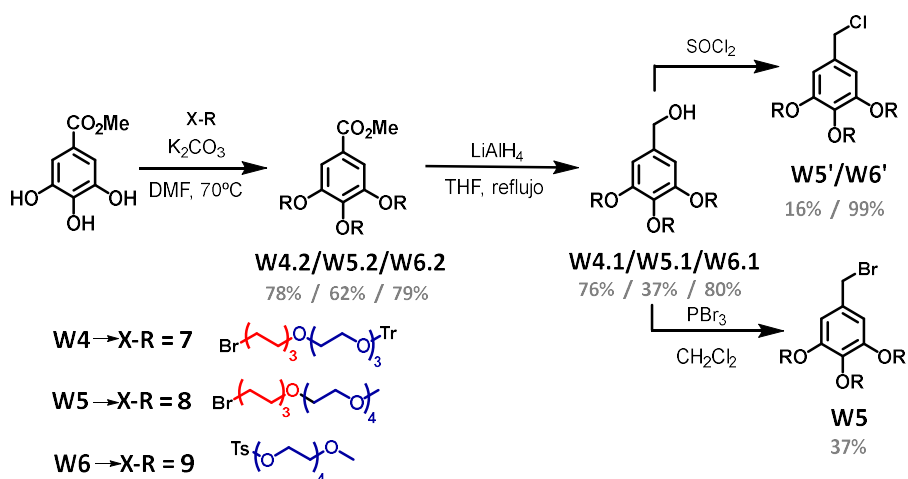
Los sustituyentes que se usan para funcionalizar las bases nucleicas, haciéndolas más solubles en agua, serán comunes para algunos de los derivados de citosina y guanina.

En el *Esquema 2.1* se muestran los pasos seguidos para la síntesis de distintas cadenas que darán solubilidad al monómero final, bien anclándolas directamente a las bases nucleicas, bien alquilando con ellas un derivado de ácido gálico como ya se hiciera con los productos análogos mostrados en el capítulo anterior.



Esquema 2.1.- Ruta sintética de las distintas cadenas (**7-10**).

Inicialmente se obtuvo la cadena anfifílica **7** con un bromuro en un extremo, y un grupo tritilo (Tr) protegiendo el alcohol terminal del otro extremo, con la intención de liberarlos en un paso posterior y obtener los alcoholes libres que aportasen solubilidad en agua. Sin embargo, debido a la consecución de una serie de problemas a la hora de usarlas como grupos alquilantes del derivado de ácido gálico (ver *Esquema 2.2*), se decidió abandonar su uso. Se pasó entonces a desarrollar la síntesis de una cadena similar cuya única diferencia radica en la existencia de un grupo metoxi terminal y una unidad más de etilenglicol en la parte hidrófila (**8**). A pesar de no poseer un alcohol terminal, los resultados de solubilización en agua fueron positivos, por lo que a partir de este punto todas las cadenas poseerán grupos metoxi en uno de sus extremos. La cadena **9**, muy sencilla de obtener, simplemente necesitó de la introducción de un buen grupo saliente como es el tosilato para poder ser utilizada directamente en el siguiente paso de alquilación (ver *Esquema 2.2*). Finalmente, tratando de ver la influencia del anillo bencénico en los grupos solubilizadores y la necesidad de una parte hidrófoba amplia para proteger del entorno polar el núcleo del monómero, se sintetizó el producto **10** siguiendo la ruta indicada en el *Esquema 2.1*, que se unirá directamente a las bases nucleicas como se muestra más adelante.



Esquema 2.2.- Ruta sintética de los derivados trialcoxiarenos **W4** a **W6**.

A partir de las cadenas **7**, **8** y **9** y del 3,4,5-trihidroxi-benzoato de metilo, se construyeron una serie de derivados análogos al **W2** del capítulo anterior, pero con capacidad de aportar solubilidad en agua al monómero final (*Esquema 2.2*). Se comenzó con la sustitución de los alcoholes del benzoato con la cadena **7** y la reducción del éster a alcohol como ya se hiciera con el producto **W2.1**. Sin embargo, llegados a este punto fue totalmente imposible la incorporación de un buen grupo saliente en la posición bencílica a partir del alcohol **W4.1**, a pesar de probar numerosas posibilidades ( $I_2/PPh_3$ /imidazol,<sup>101</sup>  $TsCl/Py$ ,<sup>102</sup>  $PBr_3$ ,  $CBr_4/PPh_3$ ), recuperándose en la mayor parte de los casos el producto inicial. La utilización de la cadena **8** en lugar de la **7** para la alquilación del derivado del ácido gálico, su posterior reducción a alcohol y sustitución de éste por un buen grupo saliente, tanto cloruro (**W5'**) como bromuro (**W5**), no presentó inconveniente. No obstante, el mayor rendimiento obtenido para el producto **W5**, hizo que se prefiriera la sustitución del bromuro frente a la del cloruro para futuras síntesis con este tipo de cadenas. Para la obtención de los productos **W6/W6'**, con estructura análoga pero usando la cadena de tetraetilenglicol **9**, sin embargo, el proceso de sustitución del alcohol de **W6.1** por un átomo de cloro llevó a un mayor rendimiento, siendo ésta una síntesis ya descrita en la bibliografía.<sup>103</sup>

<sup>101</sup> a) J. S. O'Donnell; S. P. Singh; T. A. Metcalf; A. L. Schwan, *Eur. JOC* **2009**, 547; b) N. Nicolaus; S. Strauss; J.-M. Neu dörfl; A. Prokop; H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2009**, 11, 341.

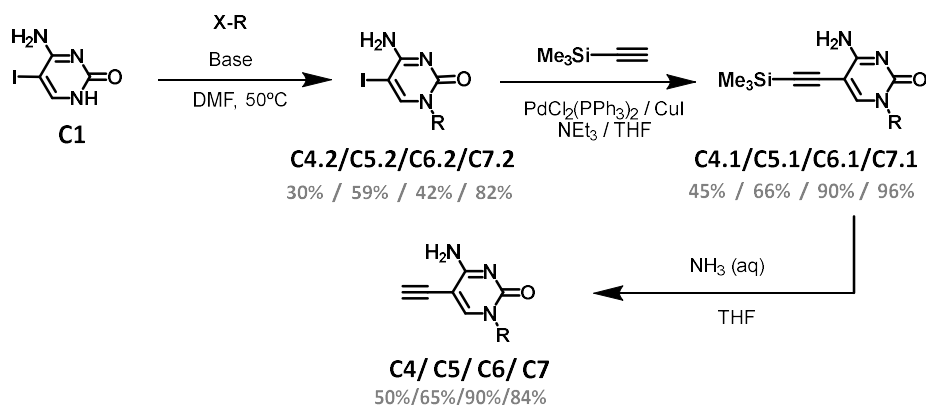
<sup>102</sup> W. S. Horne; M. K. Yadav; C. D. Stout; M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6776.

<sup>103</sup> a) E. Stridfeldt; A. Seemann; M. J. Bouma; C. Dey; A. Ertan; B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2014**, 201, 16070; b) P. Jonkhkeijm; M. Fransen; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 2, 1280.



### Derivados de citosina

Para conseguir los distintos derivados de citosina, se realizaron los pasos marcados y en el mismo orden de la ruta optimizada y explicada en el capítulo anterior. No obstante, fueron necesarias algunas variaciones a lo largo de ésta según el grupo alquilante que se quisiera anclar (*Esquema 2.3*).



Esquema 2.3.- Ruta sintética para la obtención de los derivados de citosina **C4-C7**.

COMPUESTO	X-R	BASE
<b>C4</b>		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
<b>C5</b>		Bu <sub>4</sub> NOH
<b>C6</b>		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
<b>C7</b>		Bu <sub>4</sub> NOH

Tabla 2.1.- Relación de derivados de citosina (**Cn**) con los grupos alquilantes (**X-R**) y bases empleados en la primera etapa de la ruta sintética.

La alquilación de **C1** por los distintos grupos solubilizadores, viene marcada por una alternancia en el uso de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Bu<sub>4</sub>NOH como bases, según los grupos que se introdujesen en *N-1* (Tabla 2.1). Aunque los rendimientos en los casos en que se usó Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> son claramente inferiores a los obtenidos utilizando Bu<sub>4</sub>NOH, la enorme dificultad a la hora de purificar los productos finales de las sales de

amonio formadas en la reacción, hizo que en ciertas ocasiones se optase por una pérdida de rendimiento en favor de una mayor facilidad de purificación.

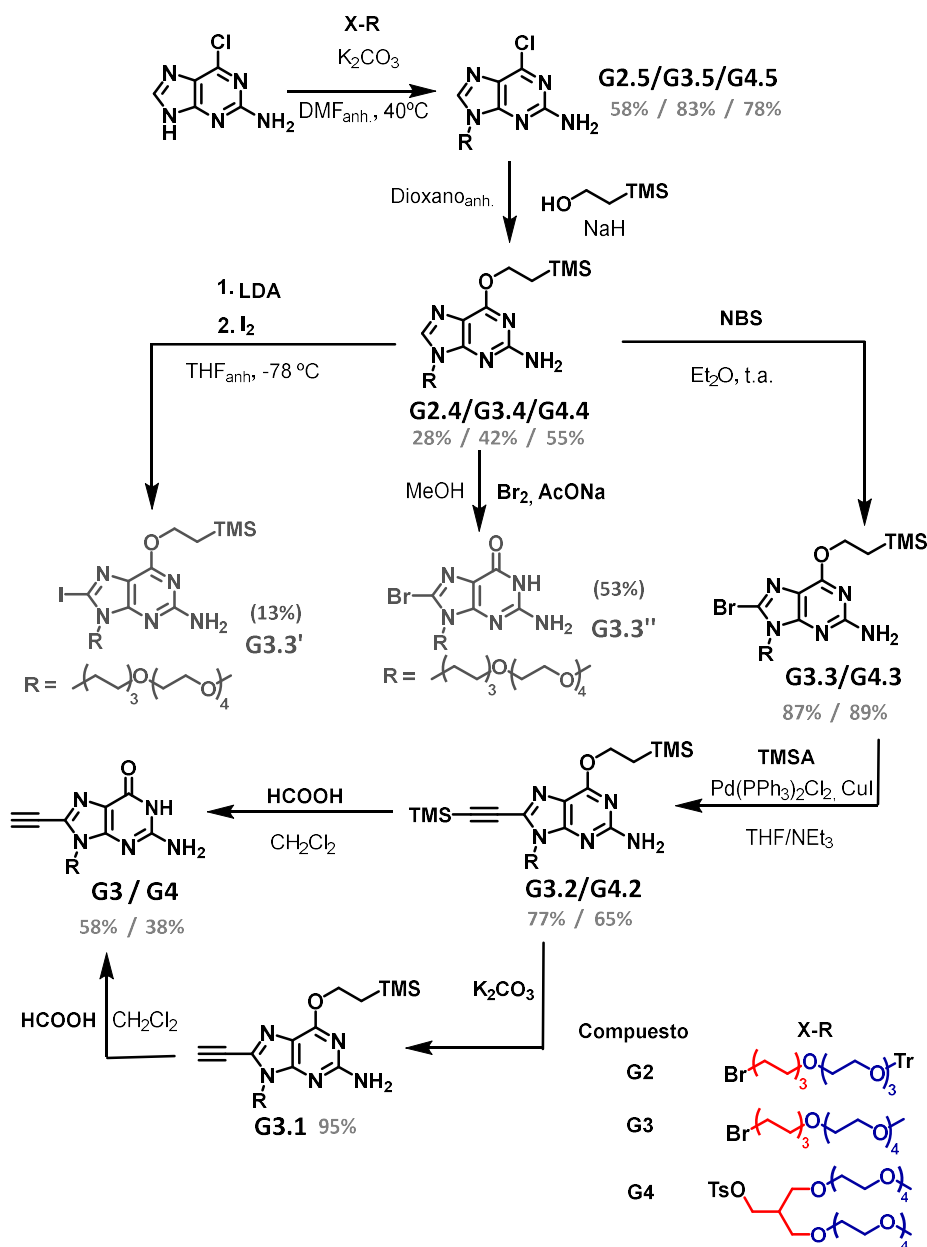
Tras la obtención de los productos de alquilación **Cn.2**, se llevó a cabo una reacción de Sonogashira para introducir en la posición yodada un grupo etinilo protegido con un grupo TMS, consiguiéndose los siguientes productos en la ruta indicada en el *Esquema 2.3*. En cuanto al último paso para liberar el grupo etinilo, a pesar de la efectividad del TBAF para la desprotección del derivado final que hacía un uso generalizado de éste en el grupo de investigación, en este caso, muchos de los compuestos **Cn.1** resultaron ser totalmente insensibles a su utilización. Por este motivo hubo que realizar diversas pruebas de desprotección en los que se varió tanto los reactivos (TBAF,  $K_2CO_3$ ,  $NH_3$ ) como las condiciones de reacción, llevando finalmente a la instauración del uso de una solución acuosa de amoníaco en presencia de THF como mejor opción.

Todas las citosinas finales (**Cn**) de este capítulo son aceites más o menos densos según el grupo solubilizante. Por este motivo, para su almacenamiento fue necesario conservarlos como su antecesor **Cn.1** y desproteger el TMS del triple enlace en el momento que se vayan a emplear como reactivos. En el caso de guardarlos en su forma desprotegida (**Cn**) durante un periodo de tiempo relativamente largo (semanas), se constató la aparición gradual del producto de homoacoplamiento del triple enlace y por tanto la pérdida de parte del producto final.

### ***Derivados de guanina***

#### *Ruta divergente*

Partiendo de la 2-amino-6-cloropurina se lleva a cabo la síntesis de distintos derivados de guanina en los que se varía el grupo solubilizante en la posición *N-9* (*Esquema 2.4*). Esta ruta, análoga a la ya optimizada y descrita en el capítulo anterior para este tipo de compuestos, tuvo que ser puesta a punto de nuevo debido a la baja reactividad de algunos productos, así como el difícil tratamiento y purificación de las reacciones. Tras algunos ensayos iniciales improductivos, se decidió trabajar con cadenas sin grupos trialcóxigenos por ser, en un principio, más sencillos de tratar.

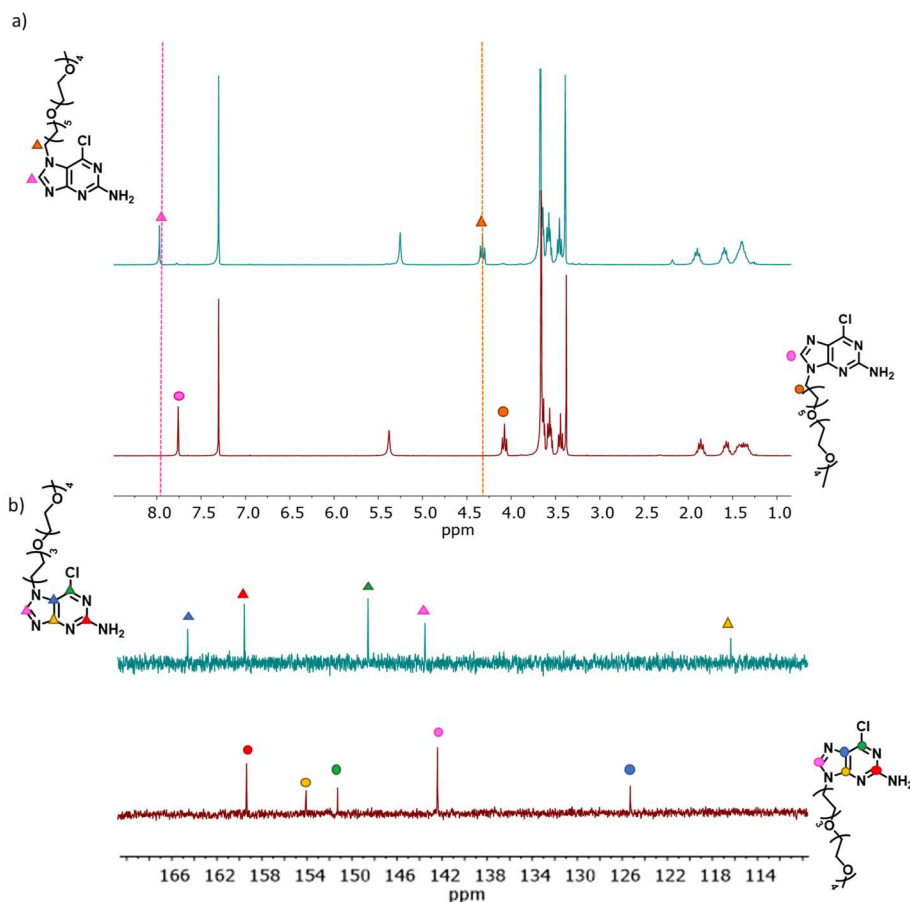


Esquema 2.4.- Ruta sintética divergente para la obtención de los derivados de guanina **G2-G4**.

La ruta comienza con la alquilación de la guanina en el anillo de imidazol, que puede dar lugar a mezcla de productos. De éstos, los más comunes son los regioisómeros alquilados en *N*-7 o *N*-9, que resultan muy difíciles de separar en algunos casos.<sup>104</sup> A pesar de que las alquilaciones realizadas en el capítulo anterior

<sup>104</sup> R. Zou; M. J. Robins, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1436.

transcurrían con total regioselectividad, los sustratos empleados en este capítulo dieron lugar a mezclas de regioisómeros. A pesar de ello, en todos los casos fueron fáciles de identificar y separar por cromatografía en columna (*Figura 2.2*), siendo el producto resultante de la alquilación en posición *N*-9 el derivado obtenido mayoritariamente.



*Figura 2.2.- Espectros de a)  $^1\text{H}$ -RMN y b) de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  de los regioisómeros resultantes de la alquilación para la obtención de **G3.5** (Ver Esquema 2.4).*

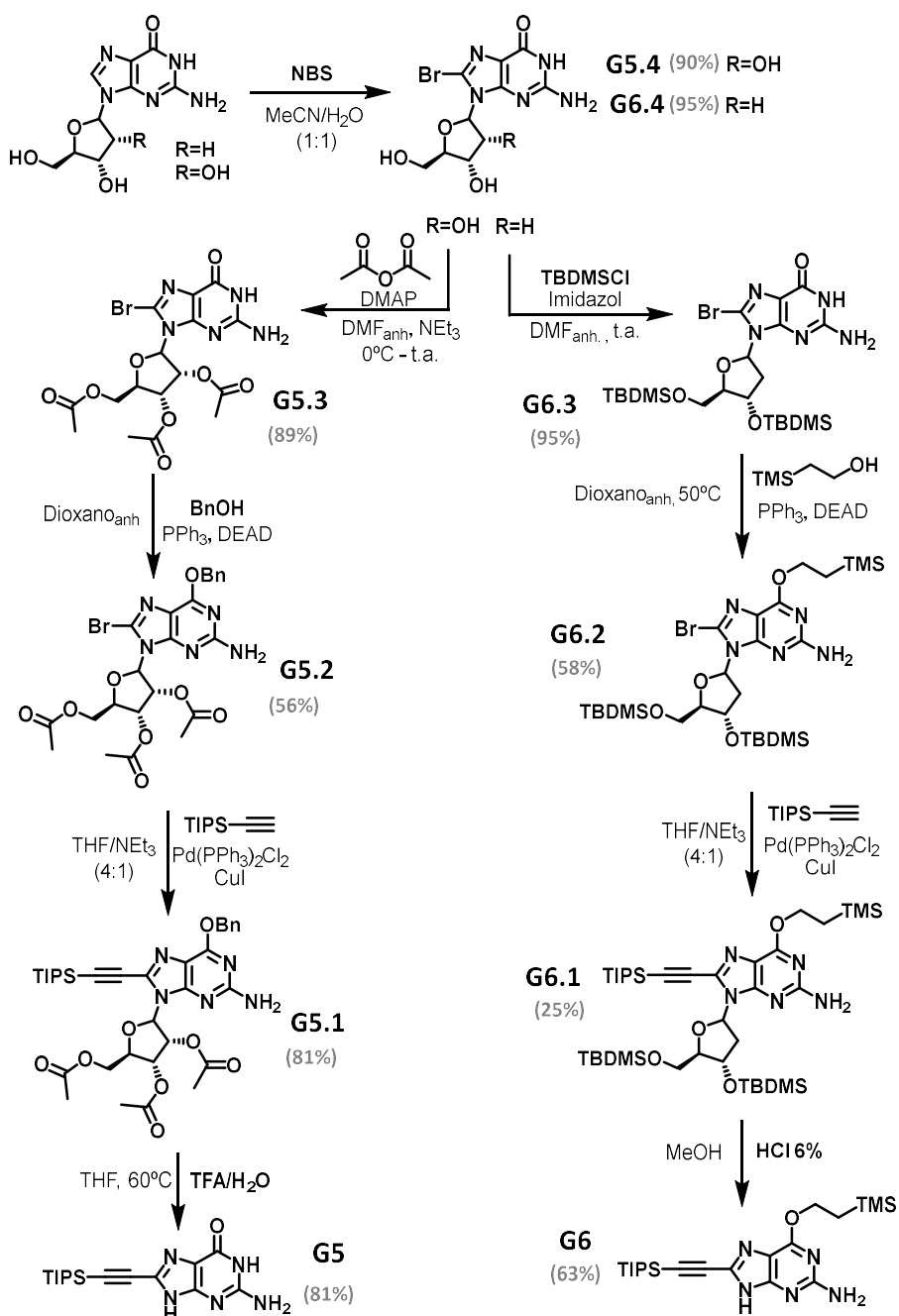
Tras la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  del derivado de guanina comercial, que da lugar a la sustitución del átomo de cloro en posición 6 por el grupo trimetilsilietoxi, fue imposible continuar con la halogenación de aquellos productos cuya cadena posee grupos protectores tritilo. En los primeros intentos de halogenación de estos compuestos con cadenas anfífilas, trató de introducirse un átomo de yodo en la posición 8 tanto por  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  ( $\text{NIS}$ ,  $\text{I}_2/\text{H}_5\text{IO}_6$ ) como por litación ( $\text{LDA}/\text{I}_2$ ), siendo únicamente posible la obtención del producto desesado con la utilización de la cadena **8** como grupo alquilante, y con un bajo rendimiento (**G3.3'**). La falta de reactividad, los bajos rendimientos obtenidos y/o la dificultad en el tratamiento y purificación de los productos, hizo

que se abandonase esta posibilidad y nos centrásemos en la incorporación del bromo. Tras varias pruebas, se consiguió la introducción del átomo de bromo por dos métodos diferentes. La utilización de Br<sub>2</sub>/AcONa llevó a la bromación de **G3.4** en la posición deseada, pero llevó aparejada la pérdida de la protección del carbonilo en C-6 (producto **G3.3''**). La reacción con NBS en éter resultó ser mejor opción, no sólo por los altos rendimientos conseguidos, sino también por su fácil tratamiento y purificación, ya que la succinimida precipita en éter facilitando la separación (*Esquema 2.4*).

Incorporado el trimetisililacetileno a través de una reacción de Sonogashira en las condiciones habituales, el último paso de desprotección presentó el mismo tipo de inconvenientes que los observados para los derivados pirimidínicos con grupos anfifílicos, siendo en muchos casos insensibles a la utilización de TBAF. Por ello, fue necesario realizar una serie de pruebas en las que se constató la desprotección selectiva del grupo etinilo con la utilización de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y la necesidad de utilizar cantidades controladas de ácido fórmico en diclorometano para conseguir la desprotección tanto del etinilo como del carbonilo.

#### *Ruta convergente*

Debido a los numerosos problemas de la vía anterior, que en muchos casos implicaba la optimización de alguno de los pasos de reacción según el grupo solubilizador en *N-9*, se trató de optimizar una ruta más convergente donde llegásemos a un derivado púrico común (**G5**, *Esquema 2.5*), con el grupo etinilo incorporado pero sin alquilar. A partir de él podríamos obtener el producto final introduciendo el grupo alquilante en la posición *N-9*, que es el que aporta la variabilidad estructural, en las últimas etapas de la síntesis. Para ello, la estrategia a seguir consiste en utilizar la ribosa o la desoxirribosa de la guanosina o la desoxiguanosina como grupo protector de la posición *N-9* y a partir de aquí desarrollar la ruta como sigue en el *Esquema 2.5*.



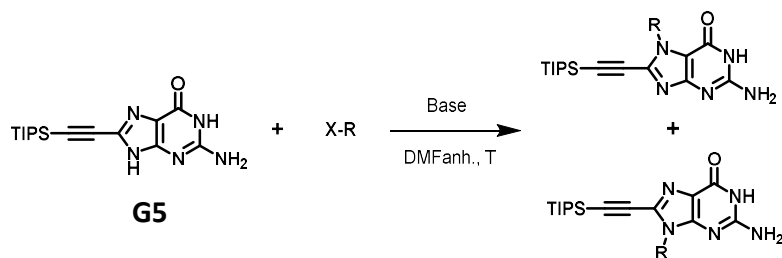
Esquema 2.5.- Ruta sintética para la obtención los precursores comunes **G5** y **G6**.

Teniendo en cuenta todos los ensayos previos en el grupo de investigación, el primer paso de la ruta fue la halogenación de la guanosina en posición 8 (**Gn.4**).

A continuación, se protegieron los alcoholes de la ribosa con grupos acetato (**G5.3**) y el carbonilo con un bencilo (**G5.2**), ambos procesos con rendimientos

buenos y moderados respectivamente. Por último, se introdujo el grupo etinilo protegido con un grupo TIPS (**G5.1**), por ser más resistente y solubilizante que el TMS, y se despurinó y liberó el carbonilo en un único paso con TFA acuoso en THF para llegar al derivado común **G5**.

Partiendo de **G5**, únicamente habría que alquilar y a continuación desproteger el triple enlace para conseguir cualquier tipo de derivado púrico que se necesitase. Sin embargo, los distintos intentos de alquilación resultaron poco satisfactorios. Por un lado, la falta de grupos solubilizadores en **G5** le hacen muy poco soluble en prácticamente cualquier disolvente, habiendo que forzar las condiciones de reacción para que ésta se produzca. Por otro lado, y más importante, es la obtención de una mezcla de regioisómeros resultantes de la alquilación en *N*-7 y *N*-9, en proporción cercana a 1:1. Aunque mediante análisis por TLC, en condiciones diluidas, era posible observar ambos regioisómeros con distinto *R<sub>f</sub>*, al intentar la separación a mayor escala con columna de sílice, se obtuvo una única fracción en la que estaban contenidos ambos productos. Muy probablemente, esta dificultad en su separación se deba a que ambos regioisómeros interaccionan fuertemente mediante múltiples enlaces de hidrógeno. Para tratar de mejorar la regioselectividad de esta reacción se realizaron distintos ensayos en los que se desarrollaron estrategias diferentes (*Tabla 2.2*). En ellos, se probaron distintas condiciones y grupos alquilantes (**8**, **W6'**, **W2**), donde se jugó tanto con la solvofilia, como con el impedimento estérico, en un intento por incrementar la proporción del producto alquilado en *N*-9 y desestabilizar quizás las interacciones entre ambos regioisómeros (*Esquema 2.6*).



*Esquema 2.6.- Ensayos de alquilación realizados a partir de **G5** para mejorar su regioselectividad.*

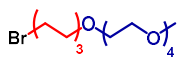
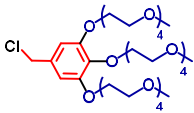
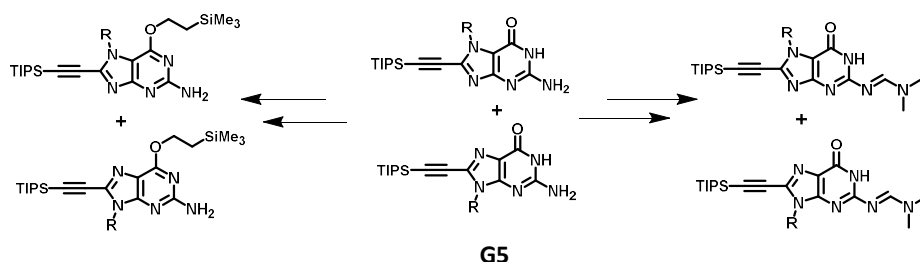
X-R	BASE	T (°C)	N-9:N-7
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	25	
	Bu <sub>4</sub> NOH	25	
	NaH	25	
	Bu <sub>4</sub> NOH	0/25/65	

Tabla 2.2.- Variables de los ensayos de la alquilación de **G5** para obtener una mayor proporción N9 vs N7.

Ante el fracaso de estos ensayos, se pasó a proteger la amina de la G en unos casos, o el carbonilo en otros, para evitar la formación de enlaces de hidrógeno y poder así separar ambos productos (*Esquema 2.7*). Esto llevó a un alargamiento de la ruta y la obtención del producto deseado en rendimientos muy bajos.<sup>64</sup>

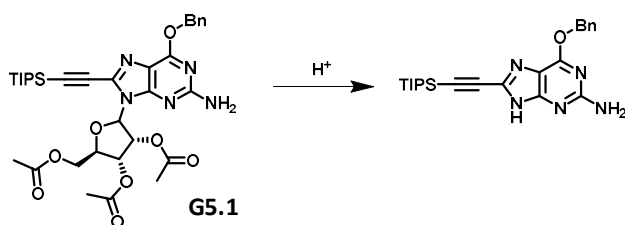


Esquema 2.7.-Protección de distintos grupos de **G5** susceptibles de formar enlaces de hidrógeno.

Para evitar esta extensión de la ruta, se probó a realizar una despurinación selectiva de **G5.1** de modo que el grupo carbonilo continuase protegido tras el tratamiento con ácido hasta después de la alquilación,<sup>105</sup> como ya se hiciera con **G6.1** (ver más adelante). Con ello, por un lado se incrementaría el impedimento estérico cercano a N-7, favoreciendo la alquilación mayoritariamente en N-9, y por otro se evitaría esa asociación entre regioisómeros de la que se ha hablado anteriormente. Para ello se llevaron a cabo distintos ensayos variando el pH en presencia de distintos ácidos (HCl/MeOH, TFA, etc), lo que no dio los resultados esperados (*Esquema 2.8*), siendo imposible desproteger la purina sin desproteger el grupo carbonilo.

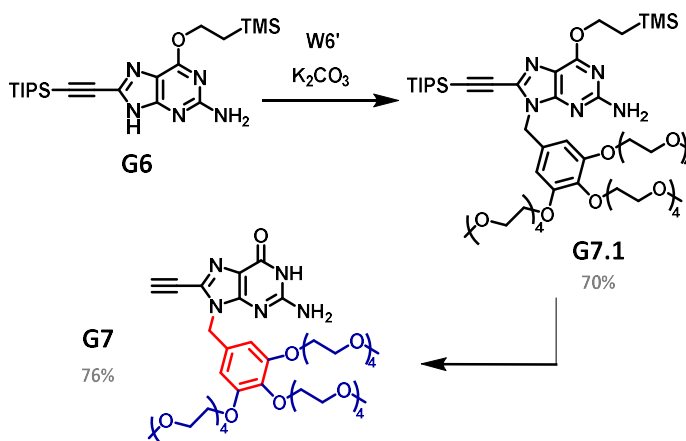
<sup>105</sup> M. S. Kuska; M. Majdi Yazdi; A. A. Witham; H. A. Dahlmann; S. J. Sturla; S. D. Wetmore; R. A. Manderville, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7176.





Esquema 2.8.- Reacción de despurinación de **G5.1** con un medio ácido, para obtener el correspondiente derivado con el carbonilo protegido.

Esta misma ruta se realizó en paralelo en el grupo de investigación con un derivado de desoxiguanosina, ya que al ser su enlace N-glicosídico más lábil,<sup>106</sup> puede permitir unas condiciones de despurinación más suaves (Esquema 2.5). Así, a partir de **G6.1** y por reacción con HCl 6% en MeOH se consiguió obtener **G6**, sin purina pero con el grupo protector del carbonilo intacto. Sin embargo, la reproducibilidad hasta ahora ha sido dudosa debido a la necesidad de controlar el tiempo de reacción según cada caso. prosiguiendo ésta con la desprotección del carbonilo si ese control no se realiza apropiadamente. La alquilación de **G6** con **W6'** y su posterior desprotección con TBAF dio como resultado la obtención de **G7** con total regioselectividad (Esquema 2.9).

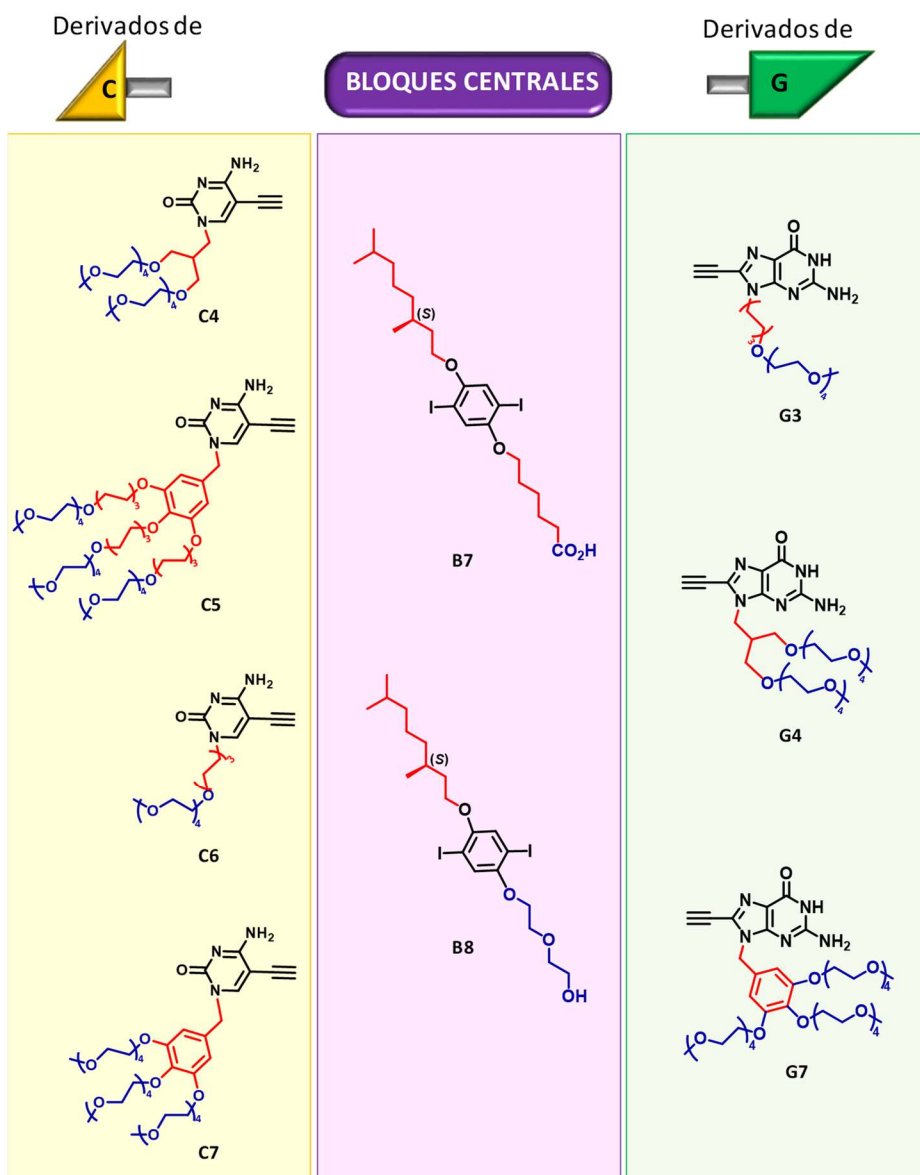


Esquema 2.9.- Ruta para la obtención del derivado **G7** a partir de **G6**.

<sup>106</sup> a) A. C. Riosa; H. T. Yua; Y. Tor, *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, 28, 173; b) E. R. Garret; P. J. Mehta, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8532.

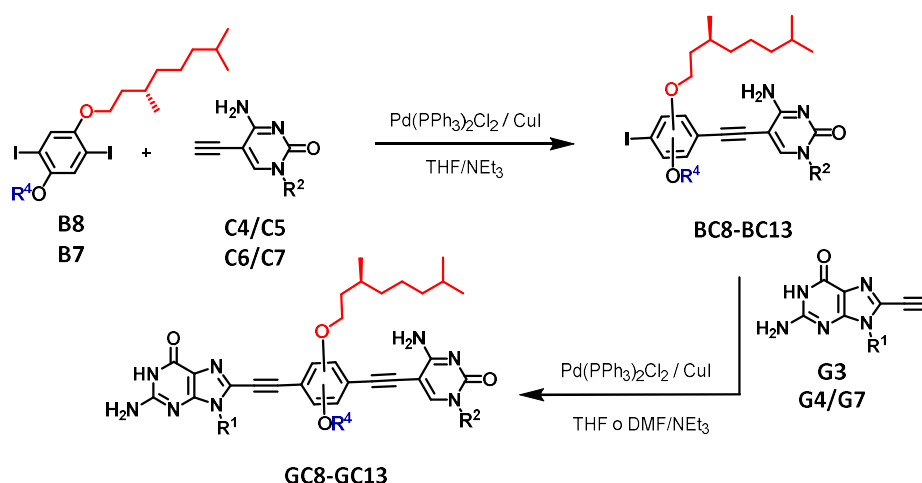
## -MONÓMEROS

Concluida la obtención de los módulos, es decir de las purinas, bloques centrales y pirimidinas, que forman parte de la estructura monomérica, mostrados en la *Figura 2.3.*, se sintetizó una batería de monómeros por reacciones de Sonogashira consecutivas entre dichos módulos tal y como se explica a continuación.



*Figura 2.3.- Conjunto de derivados de citosina (amarillo), bloques centrales (morado) y derivados de guanina (verde) sintetizados en este capítulo.*

Para la obtención de los monómeros finales se comenzó por el mono-acoplamiento de las bases pirimidínicas con los bloques **B7** y **B8** a través de una reacción de Sonogashira en condiciones habituales, para continuar con una segunda reacción de acoplamiento por Sonogashira a través de la cual se adicionan distintos derivados de guanina a los productos monoacoplados (*Esquema 2.10*).



*Esquema 2.10.- Ruta sintética para la obtención de los distintos monómeros finales **GC8-GC13**.*

La purificación por cromatografía de columna de los monómeros finales resultó muy difícil debido a la naturaleza anfifílica de los productos que provocaba su retención en el soporte de sílice. Aunque esto fue una constante a lo largo de todo el proceso de síntesis de las distintas bases, no es hasta este momento cuando se llegó a recurrir a eluyentes muy polares ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{COOH}$  4:1:0.005) para poder separar y extraer los compuestos de las columnas. Por este motivo, los rendimientos obtenidos fueron relativamente bajos (*Tabla 2.3.*), salvo en el caso de los monómeros **GC8** y **GC12**.

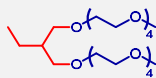
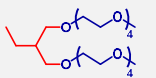
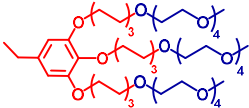
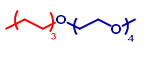
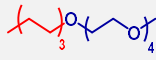
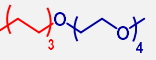
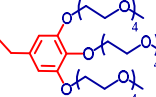
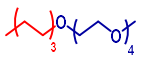
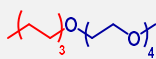
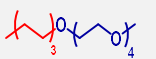
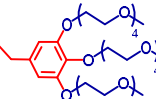
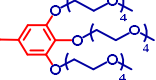
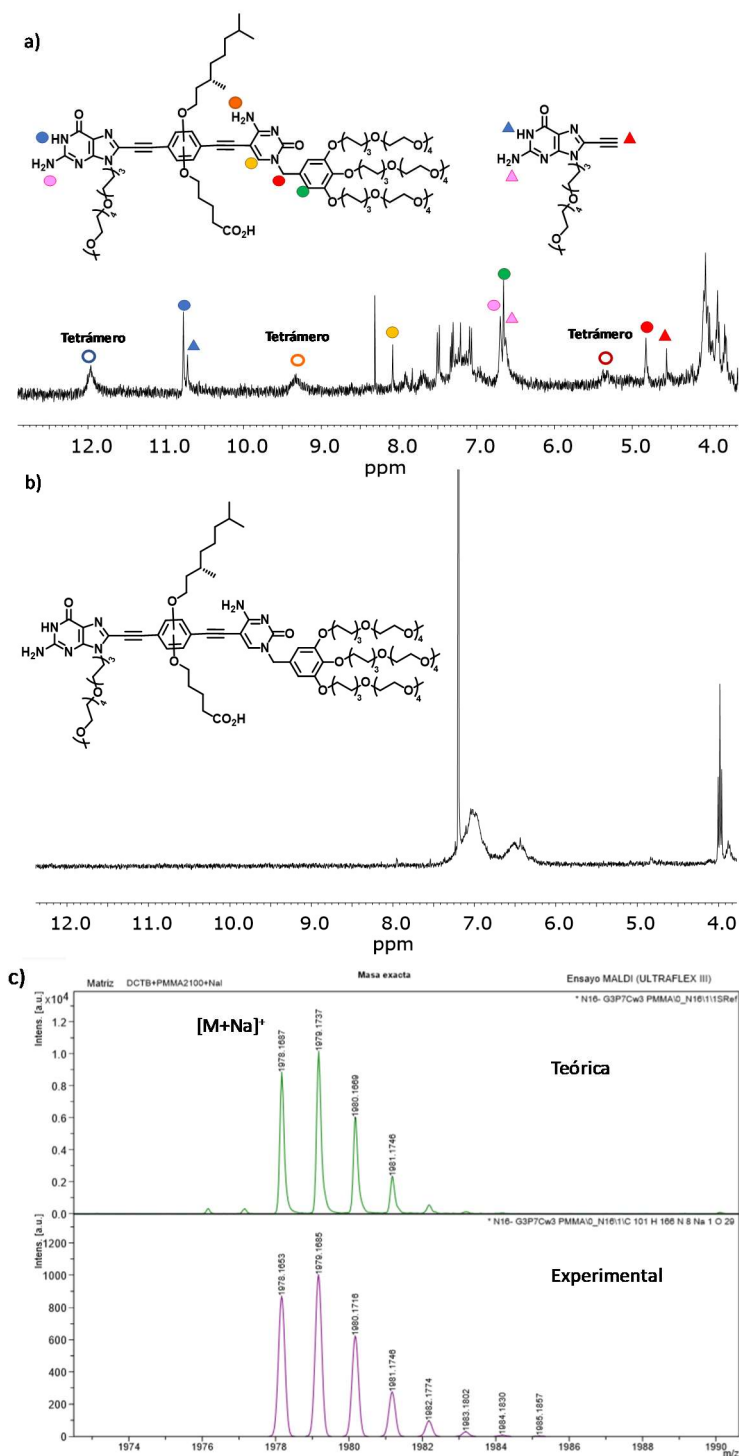
COMPUESTO	BLOQUE	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	RDTO (%)
BC8/GC8	B7			68/77
BC9/GC9	B7			37/41
BC10/GC10	B7			26/38
BC11/GC11	B7			38/38
BC12/GC12	B8			51/55
BC13/GC13	B8			40/38

Tabla 2.3.-Relación entre los productos de monoacoplamiento (**BCn**) y los monómeros finales (**GCn**) con los bloques empleados (**Bn**), los grupos anclados al derivado de citosina (R<sup>2</sup>) y guanina (R<sup>1</sup>) y el rendimiento correspondiente de cada reacción de Sonogashira.

Una vez obtenidos los monómeros finales, no siempre fue posible su caracterización a través de <sup>1</sup>H-RMN o <sup>13</sup>C-RMN debido a la formación de agregados en disolución. Este problema de agregación se produjo tanto en disolventes polares como en apolares, resultando difícil dar con la mezcla y proporción exacta de disolventes para poder ver la especie monomérica y así poder caracterizarlo. Ese es por ejemplo el caso del monómero **GC9**, con el que únicamente fue posible visualizar un <sup>1</sup>H-RMN con señales más o menos nítidas cuando se encontraba impuro con parte de la G sobrante de la reacción de Sonogashira (**G3**) (Figura 2.4a). Además, en este caso, el espectro de protón muestra la presencia de una mezcla monómero-tetrámero del producto **GC9** marcado con círculos o circunferencias respectivamente, a mayores de las señales de la **G3** sobrante (triángulos). Sin embargo, una vez purificado **GC9** los RMN realizados mostraban una clara agregación del monómero en disolventes como el CDCl<sub>3</sub> o el DMF-*d*<sub>7</sub> (Figura 2.4b), mientras que curiosamente en disolventes más polares como el DMSO-*d*<sub>6</sub> o el MeOD en los que se esperaba una mejor solubilidad, ésta resultó ser muy pobre o directamente nula.



No obstante, los análisis de masas que se realizaron por MALDI dieron sin lugar a dudas la presencia del compuesto por masas exactas.

Aún así, se pudo conseguir la caracterización por  $^1\text{H}$ -RMN de la mayor parte de los monómeros obtenidos, cuya estructura es igualmente compleja, siendo un ejemplo claro el compuesto **GC10** (Figura 2.5).

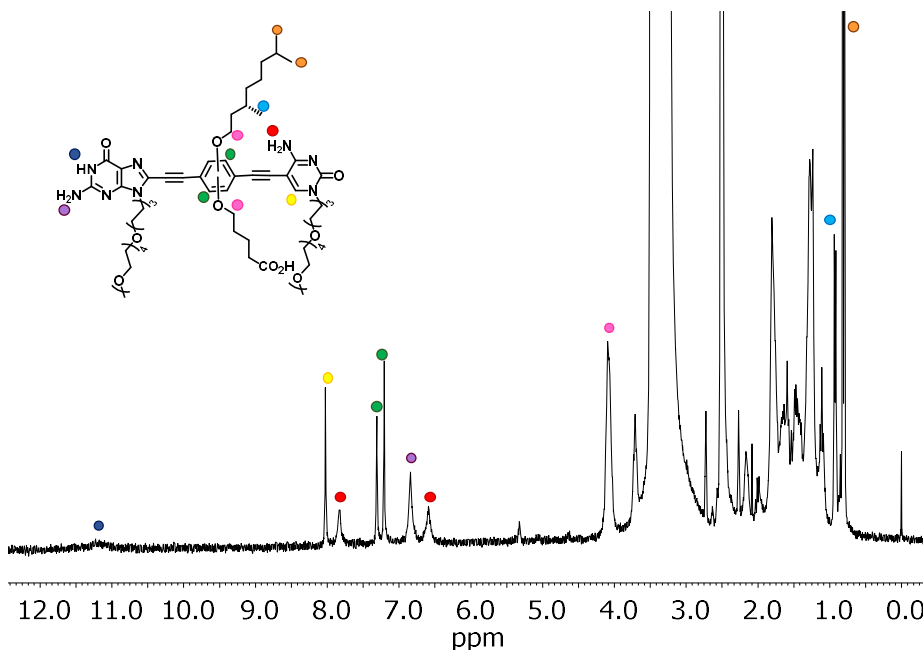
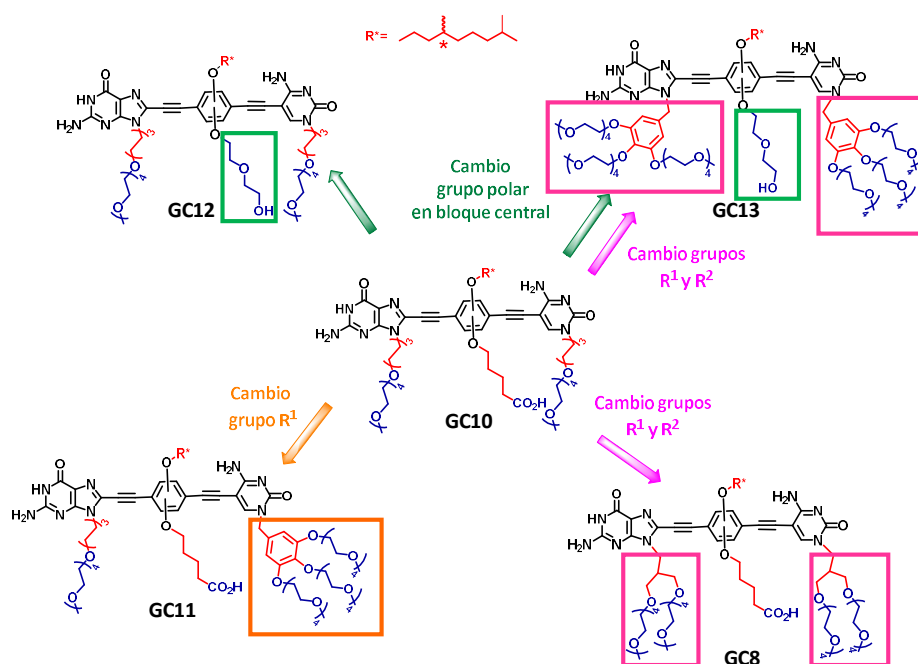


Figura 2.5-- Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del monómero **GC10** en  $\text{DMSO}-d_6$ .

Este monómero **GC10** resultó ser soluble en  $\text{DMSO}-d_6$ , por lo que el  $^1\text{H}$ -RMN muestra el compuesto en forma de monómero, donde la amida y la amina de la G aparecen a 11.2 ppm y 6.8 ppm respectivamente, mientras que la amina de la C aparece como 2 señales desdobladas por rotación lenta a 7.8 ppm y 6.55 ppm. En este compuesto en concreto no se observa la presencia de regioisómeros como ya ocurriese en el *Capítulo 1* con el monómero poseedor de ácido carboxílico, ya que no hay desdoblamiento en las señales como ocurre en otros productos, siendo muy claro el caso de las señales del bloque central, que en este caso aparecen como un solo set a 7.4 y 7.3 ppm respectivamente.

## 2.2. Estudio del Proceso de Autoensamblaje Supramolecular

Como ya se ha indicado anteriormente en los *Objetivos*, en este capítulo se trata principalmente de demostrar la capacidad de agregación de la batería de monómeros **GC8-GC13** mostrados en la *Figura 2.6*, y cuya síntesis ya ha sido previamente explicada, en nanotubos supramoleculares en soluciones acuosas.



*Figura 2.6.- Estructura de los compuestos estudiados en este capítulo.*

Debido a la complejidad de la naturaleza anfifílica del sistema y al objetivo final, consistente en la formación de nanotubos supramoleculares estables formados a través de enlaces de hidrógeno en medio acuoso, la síntesis de los compuestos con distinta estructura química resulta crucial. Las variaciones en la estructura general de estas moléculas han sido evaluadas con dos objetivos principales: promover su solubilidad en agua evitando el uso de un co-disolvente, y prevenir la ruptura de las interacciones Watson-Crick entre las bases a través de la formación de un entorno hidrófobo en torno a ellas.

Una vez obtenidos la batería de monómeros objeto de estudio (*Figura 2.6*), se comprobó su solubilidad en agua, constatándose que la mayoría de ellos resultaron ser solubles a concentraciones intermedias, por debajo de  $1.0 \cdot 10^{-3}$  M, a excepción de **GC12** que necesitó de una pequeña cantidad de THF (10%). Esto evidenció una mínima influencia de los distintos grupos solubilizadores utilizados,

tanto de los unidos a las bases nucleicas como al bloque central, en el proceso de solubilización.

En la sección de síntesis de este capítulo se ha hecho referencia a los muchos problemas y dificultades a la hora de llegar a cantidades aceptables de los monómeros objeto de estudio. Concretamente, el monómero **GC9** resultó tener una síntesis y purificación farragosa que en muchos casos no llevó a la cantidad final necesaria para su estudio. Por ello, y teniendo en cuenta además su limitada solubilidad en agua, decidió descartarse para futuros análisis, en favor del resto de compuestos GC de mejor solubilidad y síntesis.

### 2.2.1. Estudios Espectroscópicos

Como ya se ha indicado anteriormente, un comportamiento genérico de este tipo de compuestos, independientemente de los grupos solubilizadores que posea, es la ausencia de señal dicroica en estado monomérico, y la aparición de ésta con la agregación. Los estudios espectroscópicos previos realizados en agua neutra, indicaron la presencia de agregados supramoleculares quirales, debido a la existencia de señal dicroica en dichas soluciones, que sin embargo no parecen tener un paso intermedio claro por la forma cíclica como ocurriese en estudios previamente documentados en el grupo de investigación y en el desarrollo de esta tesis.

#### *Estudio preliminar de la agregación en THF-H<sub>2</sub>O*

Con el fin de tratar de estudiar el proceso de agregación en soluciones acuosas de este grupo de compuestos, y dados los buenos resultados obtenidos anteriormente con el uso de mezclas de disolventes de distinta polaridad, se decidió registrar los espectros (de CD, absorción y emisión) para **GC8** a **GC13** (a excepción de **GC9** por los motivos ya expuestos), de soluciones en distintas proporciones THF-H<sub>2</sub>O de forma análoga a los que se hicieron en el *Capítulo 1* con la mezcla THF-Hept.



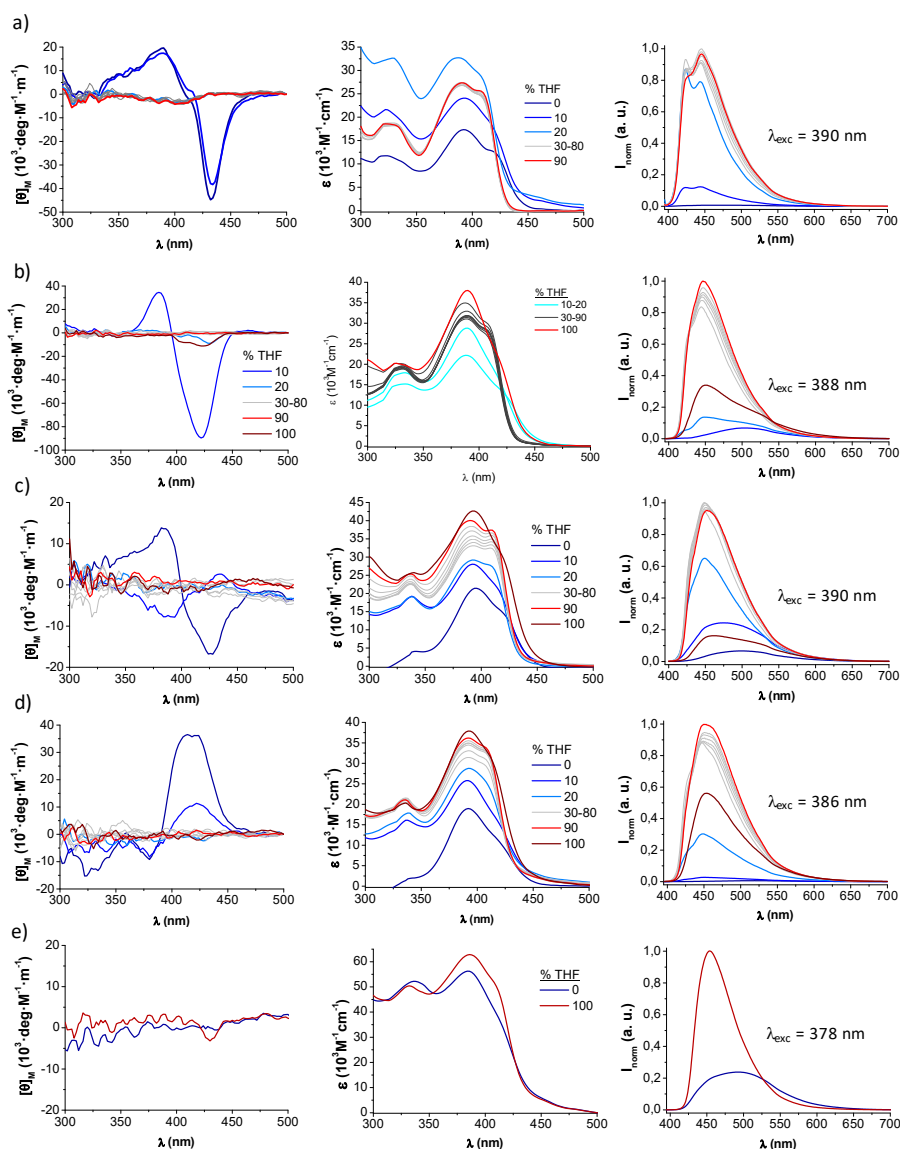
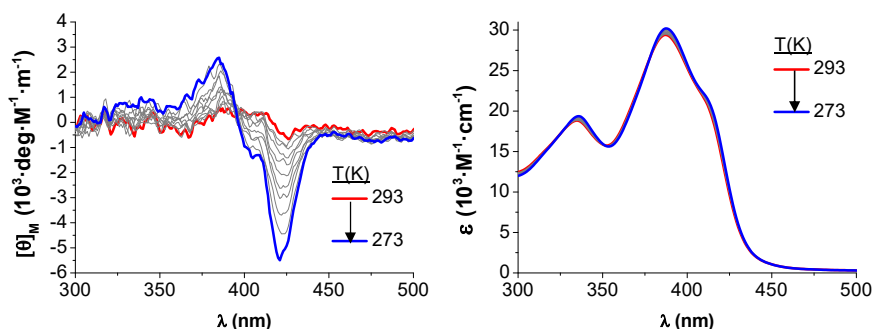


Figura 2.7.- (De izquierda a derecha) Espectros de CD, absorción y emisión para disoluciones a)  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M de **GC10**,  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M de b) **GC13**, c) **GC12**, d) **GC11** y e) **GC8** en distintas proporciones THF- $H_2O$ .

En general, la presencia de señal dicroica en las soluciones acuosas de todos los compuestos indica la existencia de agregados supramoleculares quirales (ver espectros azul oscuro (%THF = 0) en Figura 2.7). Comparando los espectros obtenidos por CD, las moléculas **GC10**, **GC12** y **GC13** (Figura 2.7a-c) muestran una respuesta dicroica similar en soluciones acuosas con contenido en THF nulo o muy bajo (<10%), cuya señal presenta una intensidad con máximos aproximadamente

a (+) 390 nm y (-) 452 nm. La molécula **GC11** sin embargo, proporcionó una señal dicroica de signo contrario a las anteriores (*Figura 2.7d*) con máximo a 422 (+) y cuya forma difiere de las obtenidas para **GC10**, **GC12** o **GC13**, quizás debido a la formación de un agregado de quiralidad contraria a la formada por los otros productos. Sin embargo, debido a causas desconocidas hasta el momento, en el proceso de autoensamblaje de **GC13**, **GC12** y **GC11** se observaron cambios en el signo y la intensidad de su señal CD con el tiempo y/o la preparación de las muestras, que dificultaron la obtención de un protocolo que diera resultados reproducibles. Por otro lado, el compuesto **GC10** sí pareció aportar resultados reproducibles, siempre generando señales con un efecto Cotton negativo muy intensas y estables (incluso durante meses) en soluciones acuosas, por lo que pudieron estudiarse sus características supramoleculares más en profundidad a través de técnicas espectroscópicas. Por último, en la *Figura 2.7e* se muestran las señales correspondientes al compuesto **GC8** donde tanto el CD como la absorción no parecen mostrar agregación alguna, aunque la emisión indica cierta asociación en agua pura. De hecho, incluso usando concentraciones elevadas, únicamente consiguió verse una débil señal dicroica en agua a bajas temperaturas (*Figura 2.8*) lo que impidió que se completase el estudio espectroscópico en las mismas condiciones que el resto de compuestos.



*Figura 2.8.- (De izquierda a derecha) Espectro de CD y absorción en función de la temperatura de una solución  $4.0 \cdot 10^{-4}$  M de **GC8** en  $H_2O$ .*

Además de la aparición de señales de CD, la agregación de la mayoría de los compuestos se caracteriza por la aparición de un hombro hacia el rojo con respecto al máximo de absorción y una desactivación significativa de la emisión, con el correspondiente desplazamiento al rojo característico de estructuras fuertemente agregadas. Estas características espectroscópicas son similares a otras reportadas previamente por nuestro grupo de investigación en macrociclos supramoleculares discretos autoensamblados que forman nanotubos supramoleculares en disolventes orgánicos (ver también *Capítulo 1*).<sup>60</sup>

Todas estas señales espectroscópicas van desapareciendo gradualmente y/o cambiando sustancialmente con el incremento de la proporción de THF en agua, lo que es indicativo de una disociación de los agregados supramoleculares formados en agua pura. En todos los casos, las características espectroscópicas típicas de la especie monomérica aparecen en torno a un 20% THF, con una señal dicroica nula y bandas de absorción más estrechas y desplazadas al azul. Igualmente, y más significativo que esto, es la recuperación de la intensidad de la banda de emisión característica del monómero y centrada en torno a 453 nm cuando se incrementa la fracción de volumen de THF.<sup>107</sup>

### ***Estudio en profundidad de GC10***

Hasta este punto, se han descrito las investigaciones supramoleculares realizadas con técnicas espectroscópicas de los compuestos **GC8** a **GC13**, seleccionándose al compuesto **GC10** como mejor opción para el estudio más en profundidad de los procesos de agregación supramolecular y la formación de nanotubos en solución acuosa. Esto es debido a la estabilidad en las medidas de **GC10**, su buena solubilidad en agua pura y la reproducibilidad de los experimentos espectroscópicos.

#### ***-Experimentos en H<sub>2</sub>O***

Igual que se hiciera previamente con otros compuestos en el capítulo anterior de esta tesis, se estudiaron los procesos de polimerización supramolecular del producto **GC10** en soluciones acuosas neutras a partir de experimentos espectroscópicos en función de la temperatura (*Figura 2.9*). En todas las técnicas puede verse el paso de un estado totalmente desagregado para altas temperaturas caracterizado por la nula señal dicroica, una banda de emisión con máximo a 444 nm y de absorción a 380nm, a un estado agregado a bajas temperaturas con una señal dicroica con máximos a 430 nm(-) y 380 nm (+), una disminución en la intensidad de la emisión y un desplazamiento del máximo hasta 482 nm y la aparición de un hombro en la banda de absorción así como el desplazamiento hacia el azul de ésta. Los datos obtenidos de los espectros registrados para una solución de este producto (**GC10**) a  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M de CD, UV-Vis

---

<sup>107</sup> Además, en el caso de algunos monómeros como **GC11-GC13**, al llegar a THF puro se observó el “quencheo” de la banda de emisión en THF puro y la aparición de un débil hombro en torno a 530 nm que es consistente con la formación de tetrámeros cíclicos en este medio, lo que parece reforzado por la aparición de una débil señal dicroica negativa con un máximo de intensidad a aproximadamente 422 nm para **GC13**. Resultados similares fueron obtenidos también con respecto a macrociclos supramoleculares por nuestro grupo de investigación.

y emisión, muestran curvas no-sigmoidales que parecen corresponder con un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo (*Figura 2.9d*).

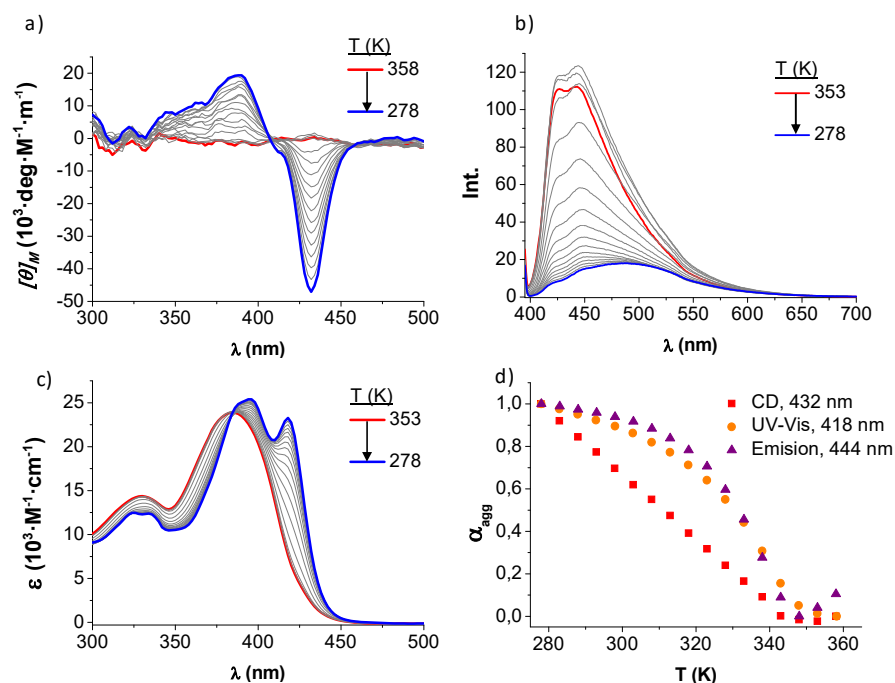


Figura 2.9.- Espectros en función de la temperatura de a) CD, b) UV-Vis y c) emisión para soluciones  $1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  de **GC10** en agua neutra mili-Q; d) Representación de la fracción molar de agregado vs la temperatura para los datos de CD, UV-Vis y emisión.

Para tratar de verificar el tipo de mecanismo de agregación seguido por **GC10** en estas condiciones, se realizaron experimentos dependientes de la temperatura a distintas concentraciones (de  $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  a  $8.0 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ ). Los datos de las curvas de enfriamiento de los espectros de absorción y emisión (*Figuras 2.10b y c*), las cuales prácticamente se superponen, parecen abarcar desde la forma monomérica al estado totalmente agregado, dando datos cuantitativos similares. Sin embargo, los datos correspondientes a los experimentos de CD siguen una tendencia diferente. Si bien la señal de CD se comienza a observar a la misma temperatura que los cambios en emisión y absorción, la evolución de ésta no sigue el mismo perfil y parece no alcanzar la meseta esperada a bajas temperaturas (*Figura 2.10a*). Este efecto puede atribuirse al hecho de que la agregación y el desarrollo de orden quiral en las estructuras autoensambladas no siguen la misma tendencia. Así, éstas podrían seguir aumentando el orden interno, incluso después de que estén completamente formadas. Como ya se ha indicado en numerosas ocasiones anteriormente, el orden quiral de estos agregados es inducido por un solo centro estereogénico S en la cadena lipofílica en el bloque

central. Además de las distintas conformaciones que puede adoptar esta cadena, el bloque central puede rotar, de modo que el grupo quiral se puede posicionar dentro o fuera del poro. Esto podría derivar en que el orden quiral máximo alcanzable necesite más tiempo o menor temperatura que el proceso de agregación. En el grupo de investigación se están desarrollando en la actualidad experimentos para tratar de aclarar este asunto. Las diferencias en las tendencias de absorción/emisión y CD también podrían explicarse, como ocurre en otros casos presentes en la literatura,<sup>108</sup> por la presencia de estructuras superhelicoidales que continúan creciendo y con ello incrementando la señal de la muestra en CD. Sin embargo, dado el similar comportamiento de la evolución del CD en función de la concentración, esta última hipótesis parece menos plausible.

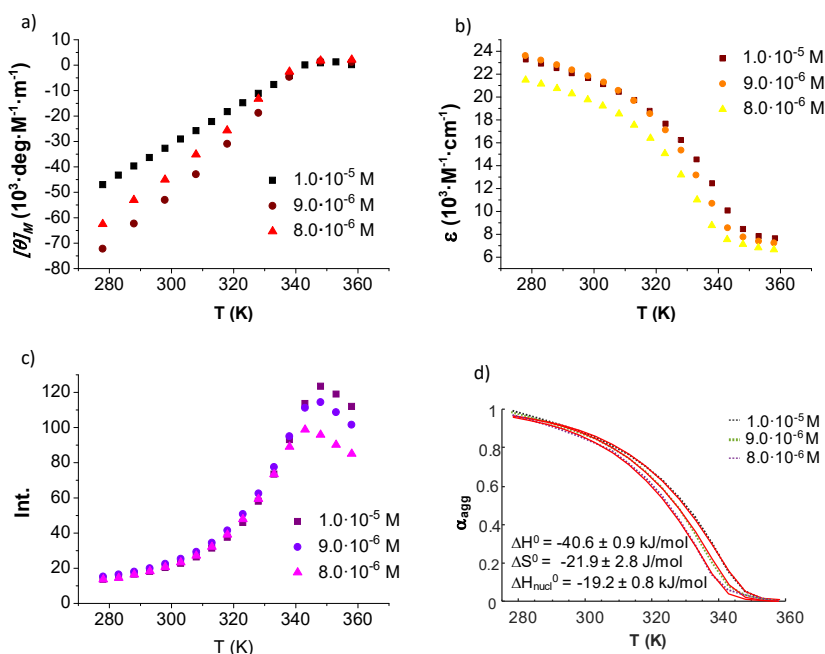


Figura 2.10.- Tendencias de los experimentos dependientes de temperatura de a) CD, b) absorción y c) emisión de **GC10** en agua a  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M (cuadrado),  $9.0 \cdot 10^{-6}$  M (círculo) y  $8.0 \cdot 10^{-6}$  M (triángulo). d) Representación del ajuste de los resultados según el modelo de nucleación-elongación.

En todo caso, el análisis de las curvas de enfriamiento no-sigmoidales completadas a partir de los datos obtenidos en los experimentos de absorción de la Figura 2.10b realizados a distintas concentraciones (Figura 2.10d), llevaron a la

<sup>108</sup> a) A. Lohr; M. Lysetska; F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5071; b) J.-H. Ryu; L. Tang; E. Lee; H.-J. Kim; M. Lee, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 871; c) A. Ajayaghosh; C. Vijayakumar; R. Varghese; S. J. George, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 456; d) M. Hifsudheen; R. K. Mishra; B. Vedhanarayanan; V. K. Praveen; A. Ajayaghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12634.

obtención de una buena concordancia con el modelo de agregación. Las curvas no sigmoidales obtenidas para las 3 concentraciones pueden ajustarse a un modelo cooperativo de nucleación-elongación desarrollado por Meijer *et al.*<sup>109,110</sup> El ajuste de los resultados según este modelo y a partir de un análisis de mínimos cuadrados no lineal de las curvas de fusión experimentales, dio los valores de los parámetros termodinámicos involucrados en el proceso de polimerización supramolecular, como son la entalpía y entropía de elongación ( $\Delta H^0$  y  $\Delta S^0$ ), y la entalpía de nucleación ( $\Delta H_{nuc}^0$ ). Teniendo en cuenta esta información y considerándose  $T = 298$  K, pudieron calcularse las constantes de equilibrio para la nucleación ( $K_n$ ) y elongación ( $K_e$ ), que a su vez están relacionadas con el grado de cooperatividad  $\sigma$ , utilizando las siguientes ecuaciones:

$$K_n = e^{\left(\frac{-(\Delta H_e^0 - \Delta H_n^0) - T\Delta S^0}{RT}\right)} \quad (1)$$

$$K_e = e^{\left(\frac{-(\Delta H_e^0 - T\Delta S^0)}{RT}\right)} \quad (2)$$

$$\sigma = \frac{K_n}{K_e} = e^{\left(\frac{\Delta H_n^0}{RT}\right)} \quad (3)$$

Así se concluyó que  $K_n = 411.2$  y  $K_e = 9.3 \cdot 10^5$  y el valor de  $\sigma$  resultó ser  $\sigma = 4.4 \cdot 10^{-4}$ . Este bajo grado de cooperatividad vendría a indicar cuánto de favorable es el paso de elongación en comparación con el de nucleación en la polimerización supramolecular cooperativo de **GC10**.

#### *Experimentos en mezclas THF-H<sub>2</sub>O*

Con objeto de estudiar el proceso de polimerización de **GC10** más a fondo, se llevaron a cabo experimentos de desnaturalización incrementando la proporción de THF en mezclas de THF-H<sub>2</sub>O. Estos estudios son similares a los realizados previamente de forma preliminar con todos los monómeros, pero en este caso se tomaron más puntos y se realizaron a distintas concentraciones, desde  $6.0 \cdot 10^{-4}$  M a  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M. En todos los casos se observó más de una transición a lo largo de la despolimerización completa de **GC10** desde 100% H<sub>2</sub>O a 60% H<sub>2</sub>O:40% THF, sobre todo mediante las técnicas de CD y absorción. Como se muestra en la *Figura 2.11*, se produce una primera transición hasta porcentajes de THF del 15%, que da lugar

<sup>109</sup> a) A. J. Maarkvort; H. M. M. Ten Eikelder; P. J. J. Hilbers; T. F. A. De Greef; E. W. Meijer, *Nat. Commun.* **2011**, 2, 509; b) H. M. M. Ten Eikelder; A. J. Markwoort; T. F. A. De Greef; P. A. J. Hilbers, *J. Phys. Chem. B* **2012**, 116, 5291.

<sup>110</sup> C. Rest; R. Kandaneli; G. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 2543.

a espectros de CD, absorción y emisión ligeramente diferentes, y una segunda a partir del 20% de THF.

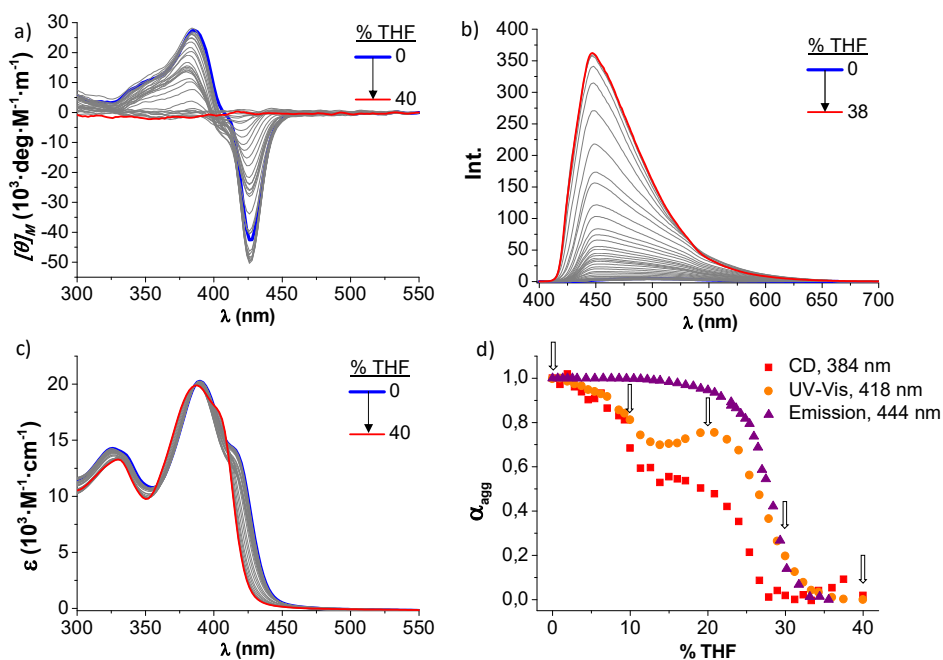


Figura 2.11.- Espectros en función de la proporción de THF de a) CD, b) UV-Vis y c) emisión para soluciones  $2.0 \cdot 10^{-4} \text{M}$  de **GC10** en mezclas THF-agua neutra mili-Q; d) Representación de la fracción molar de agregado vs la proporción de THF para los datos de CD, UV-Vis y emisión. Las flechas indican las proporciones de THF- $\text{H}_2\text{O}$  donde se tomaron espectros de  $^1\text{H}$  RMN, que se muestran en la Figura 2.12.

Finalmente, para confirmar si existe enlace de hidrógeno entre pares de bases de Watson-Crick en los agregados de **GC10** se llevaron a cabo experimentos de  $^1\text{H}$  RMN a distintas proporciones de THF- $d_8$ - $\text{H}_2\text{O}$  (marcadas con una flecha en la Figura 2.11d). En  $\text{H}_2\text{O}$ , el espectro es demasiado ancho y no se observa ninguna señal definida, lo que cuadraría con la formación de agregados grandes. Sin embargo, según se va aumentando la proporción de THF- $d_8$  en la mezcla, se comienzan a distinguir algunas señales anchas y pueden apreciarse las señales características de la amida de la G y la amina de la C unidas por enlace de hidrógeno, en torno a 13 y 9.5 ppm, respectivamente. Al llegar a una cantidad de THF- $d_8$  del 40%, se observa el espectro de la especie monomérica, la cual muestra señales de protón bien definidas, que confirma que el proceso de despolimerización ha concluido.

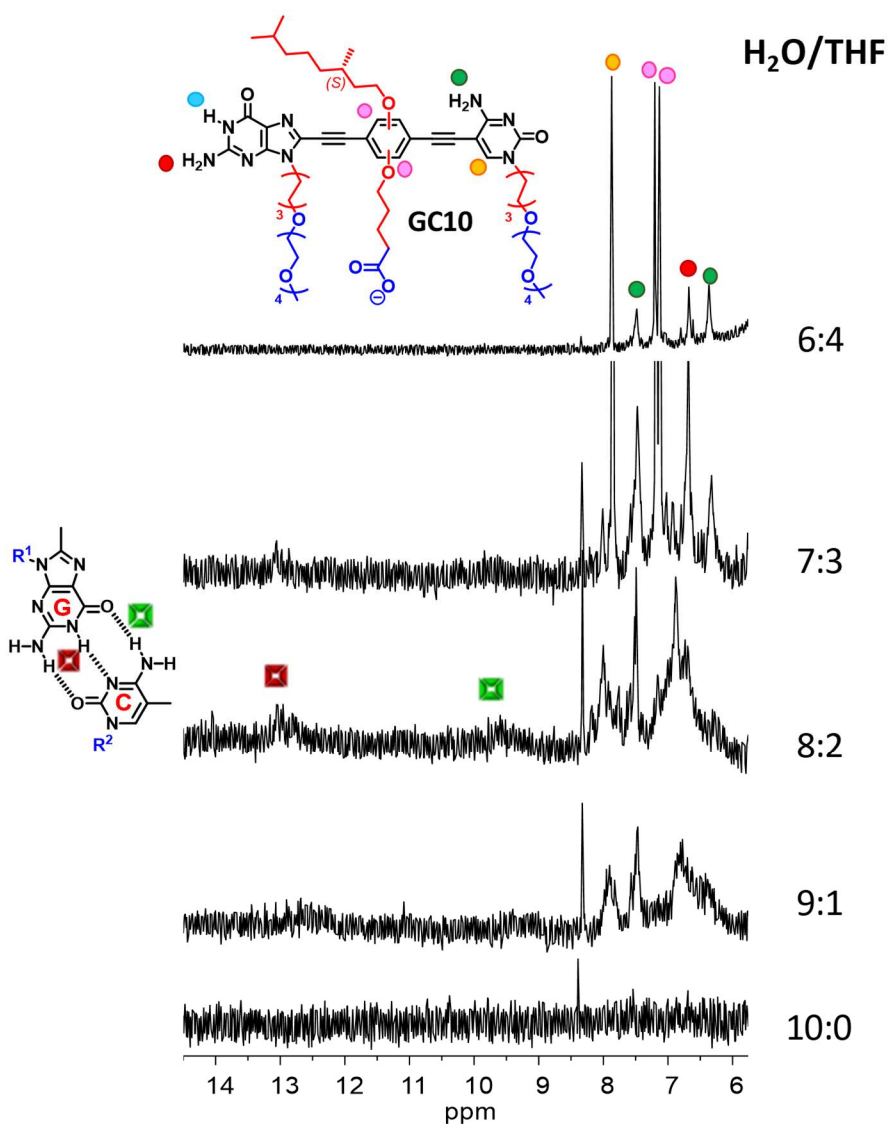


Figura 2.12.- Espectros de  $^1\text{H}$  RMN en función de la proporción de THF- $d_8$  de soluciones  $6.0 \cdot 10^{-4}\text{M}$  de **GC10** en mezclas THF- $d_8$ -agua neutra mili-Q.



### 2.2.2. Estudios Microscópicos por AFM y TEM

Igual que se hiciera con los compuestos solubles en disolventes orgánicos del capítulo anterior, también en este caso se estudiaron la morfología y tamaño de las nanoestructuras formadas en soluciones acuosas por la polimerización supramolecular de los compuestos **GC8** a **GC13** (salvo **GC9**) por microscopía de fuerza atómica (AFM) y de transmisión electrónica (TEM). Las muestras fueron depositadas a partir de soluciones acuosas diluidas en HOPG (para AFM)<sup>111</sup>, o en gradillas C-Formvar de cobre (para TEM) y dejadas hasta la evaporación total del disolvente. En ambas microscopías, se confirmó la presencia de estructuras unidimensionales como se muestra en las figuras expuestas a continuación. Las dimensiones obtenidas por TEM, en torno a 4 nm, parece coincidir con la sección aromática del modelo teórico. Sin embargo, los perfiles sacados de las imágenes de AFM muestran pequeñas variaciones en los valores con respecto a los calculados para estos sistemas. Esta pequeña disminución en el valor de los resultados podría deberse a la compresión de las cadenas laterales debido a la aplicación de la fuerza por el método de AFM, lo que ya ha sido observado anteriormente por otros investigadores de nuestro grupo, y por la afinidad de los agregados por la superficie.

Una vez más, el compuesto **GC10** fue el que aportó los resultados más claros y reproducibles, por lo que para este compuesto se realizó un estudio microscópico más en profundidad.

---

<sup>111</sup> Los sustratos de mica también se probaron obteniéndose resultados similares en algunos casos.

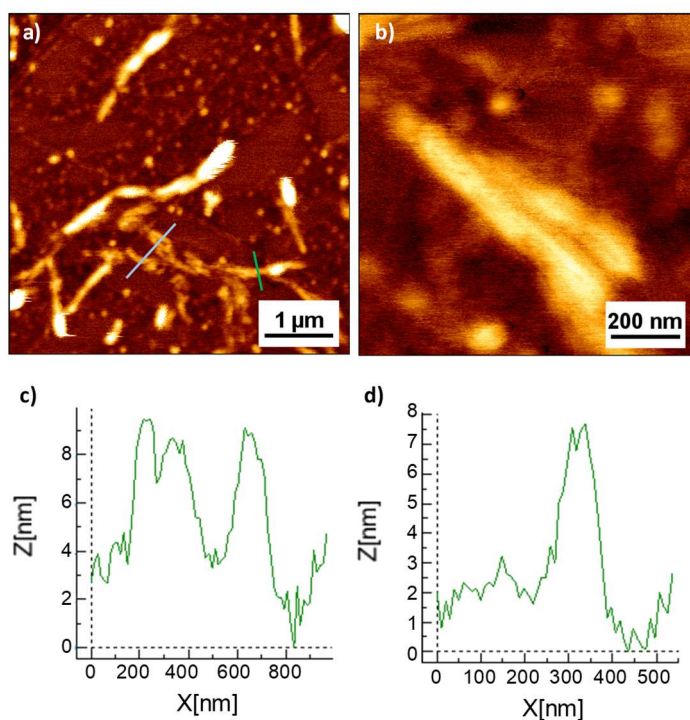


Figura 2.13.- a y b) Imágenes de AFM de los agregados formados por el compuesto **GC8** a partir de soluciones  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M en  $H_2O$  depositadas en HOPG; Perfil de alturas de los agregados marcados con línea azul (c) y verde (d) en la imagen a).

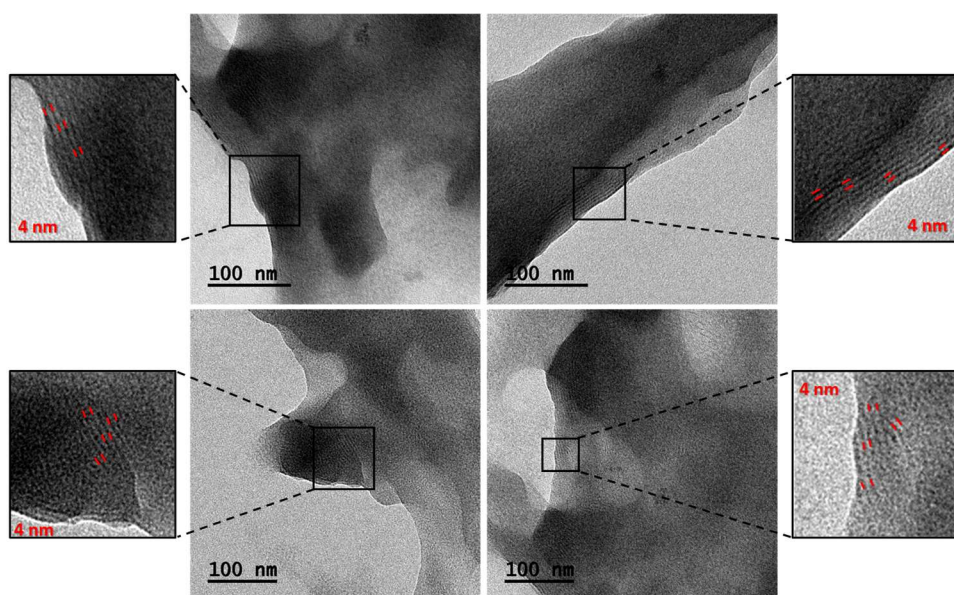


Figura 2.14.- Imágenes de TEM de los nanotubos formados en una solución  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M en  $H_2O$  de **GC8** depositadas sobre gradillas C-Formar con cobre.

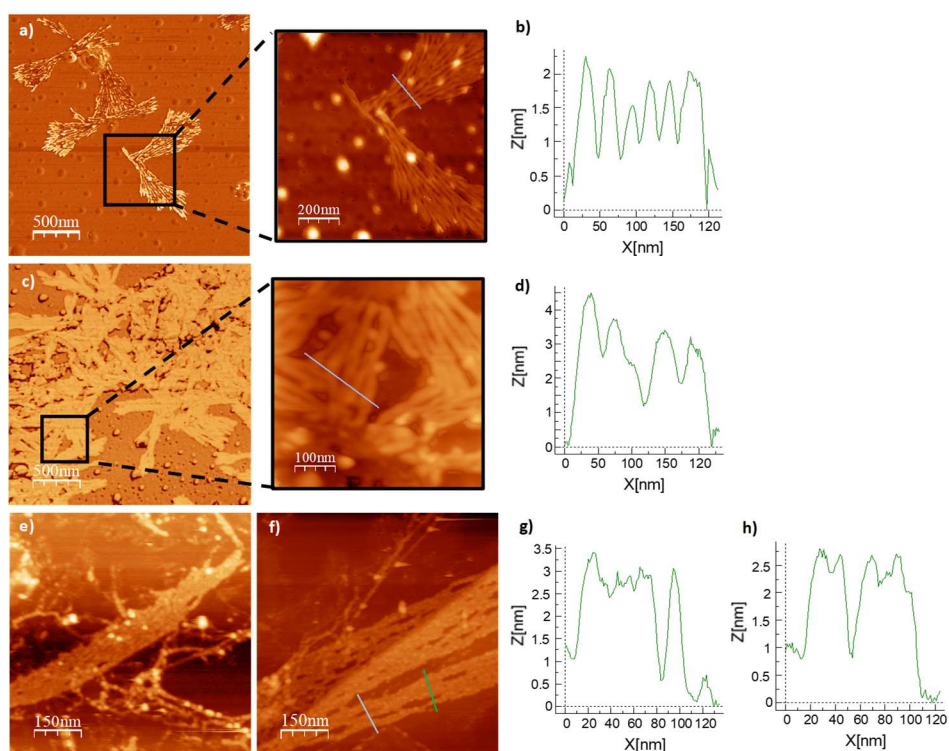


Figura 2.15.- a, c, e y f) Imágenes de AFM de los agregados formados por el compuesto **GC10** a partir de soluciones  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M en  $H_2O$  depositadas en HOPG; b, d, g y h) Perfil de alturas de los agregados marcados con línea gris o negra en las imágenes a, c y f) respectivamente.

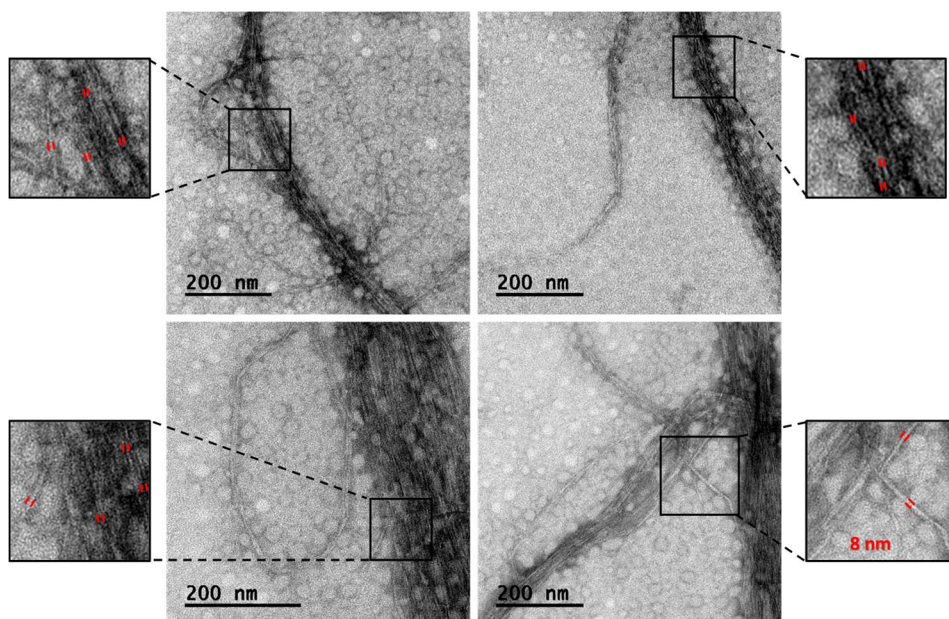


Figura 2.16.- Imágenes de TEM de los nanotubos formados en una solución  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M en  $H_2O$  de **GC10** depositadas sobre gradillas C-Formar con cobre teñidas.



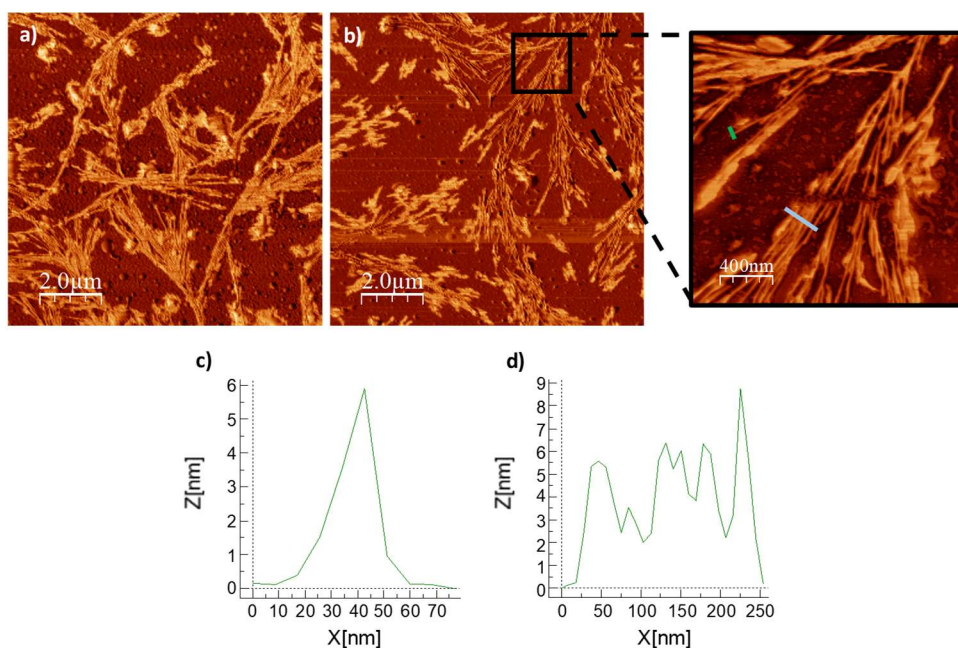


Figura 2.17.- a - b) Imágenes de AFM de los agregados formados por el compuesto **GC11** a partir de soluciones  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M en  $H_2O$  depositadas en HOPG; Perfil de alturas de los agregados marcados con línea verde (c) y gris (d) en la imagen b).

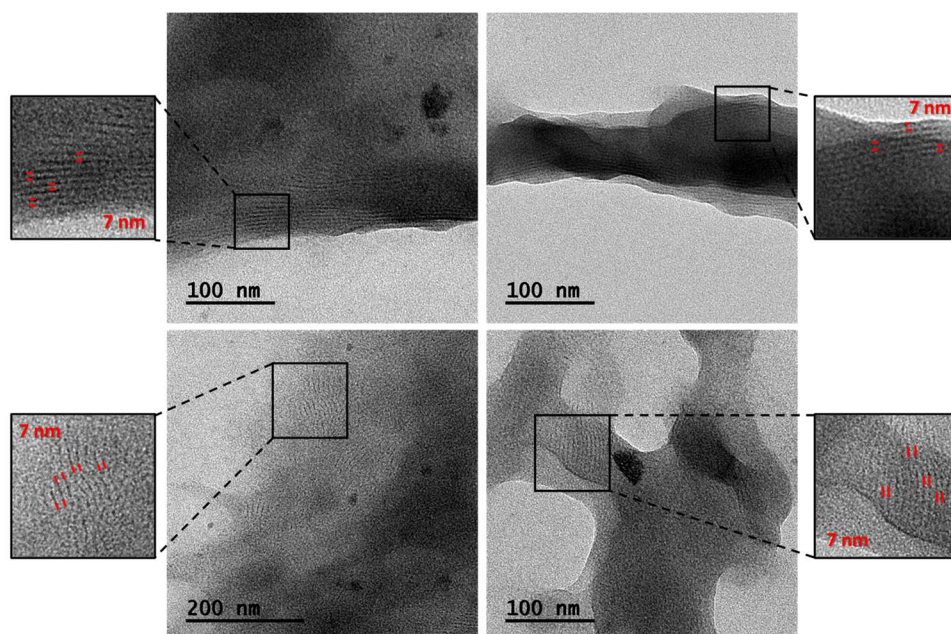


Figura 2.18.- Imágenes de TEM de los nanotubos formados en una solución  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M en  $H_2O$  de **GC11** depositadas sobre gradillas C-Formar con cobre.

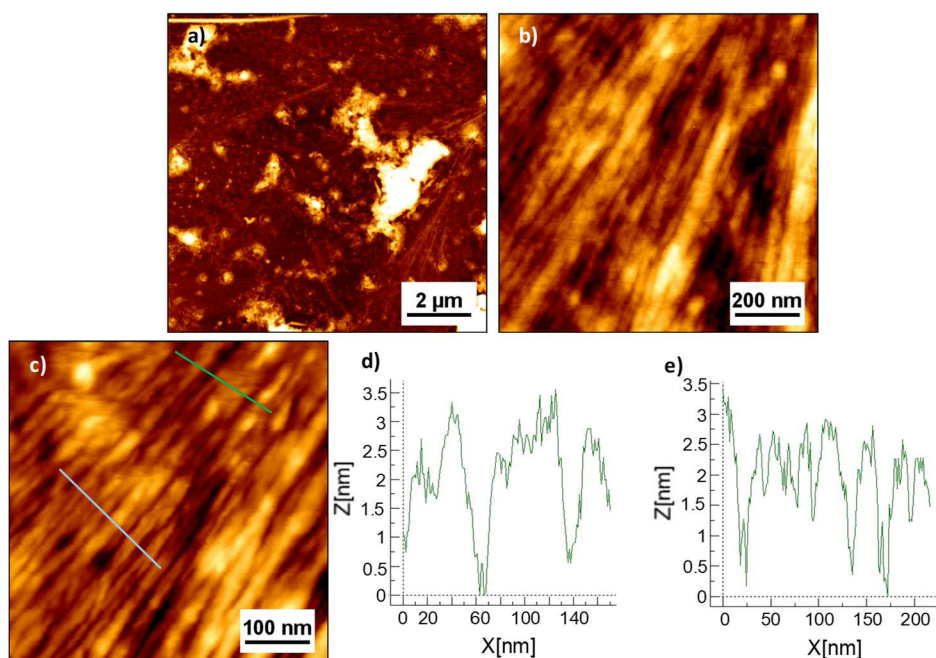


Figura 2.19.-a-c) Imágenes de AFM de los nanotubos autoensamblados formados por **GC12** a  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M en  $H_2O/THF$  (7:3) depositadas sobre HOPG; d-e) Altura del perfil de los agregados en la imagen c) a lo largo de las líneas verde y gris respectivamente.

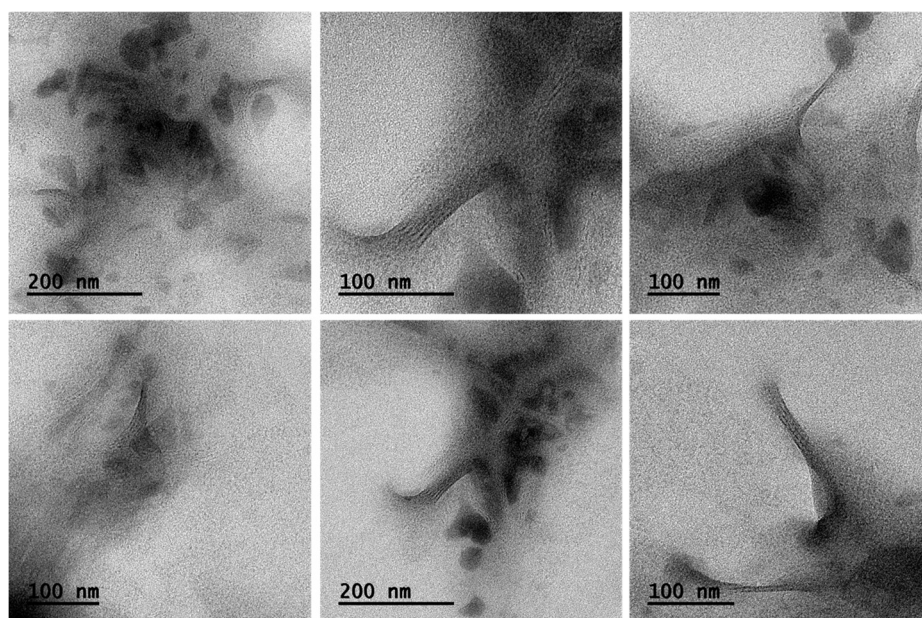


Figura 2.20.- Imágenes de TEM de los nanotubos formados en una solución  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M en  $H_2O/THF$  (7:3) de **GC12** depositadas sobre gradillas C-Formar con cobre.



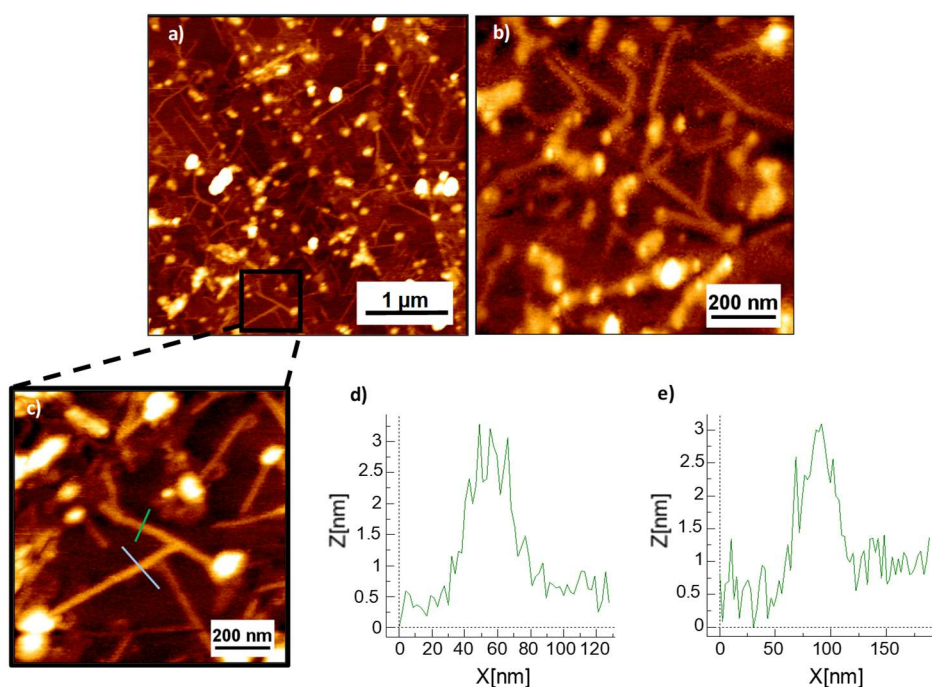


Figura 2.21.- a-c) Imágenes de AFM de los agregados formados por el compuesto **GC13** a partir de soluciones  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M en  $\text{H}_2\text{O}$  depositadas en HOPG; Perfil de alturas de los agregados marcados con línea verde (d) o azul (e) en la imagen c).

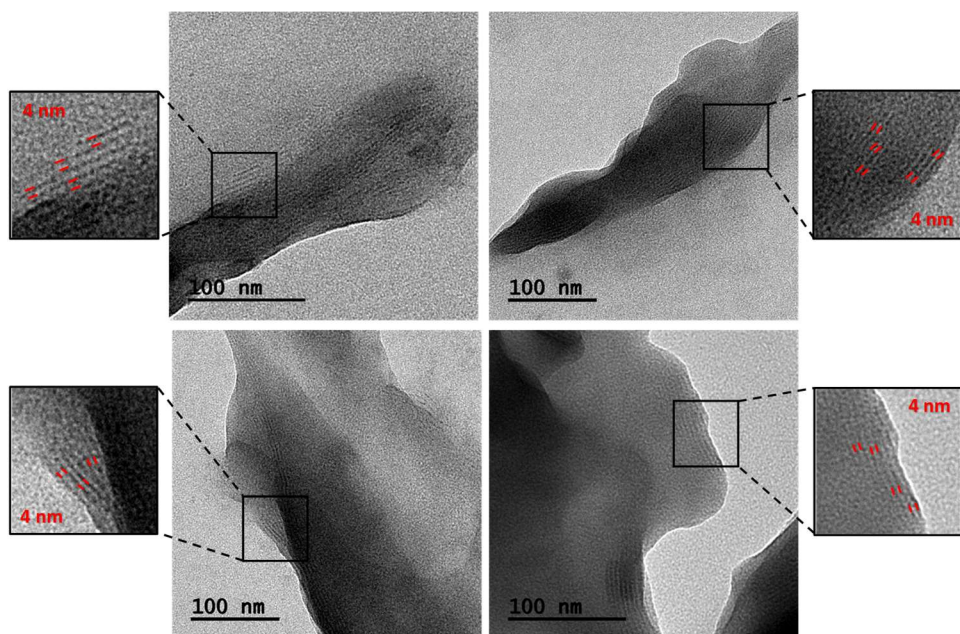
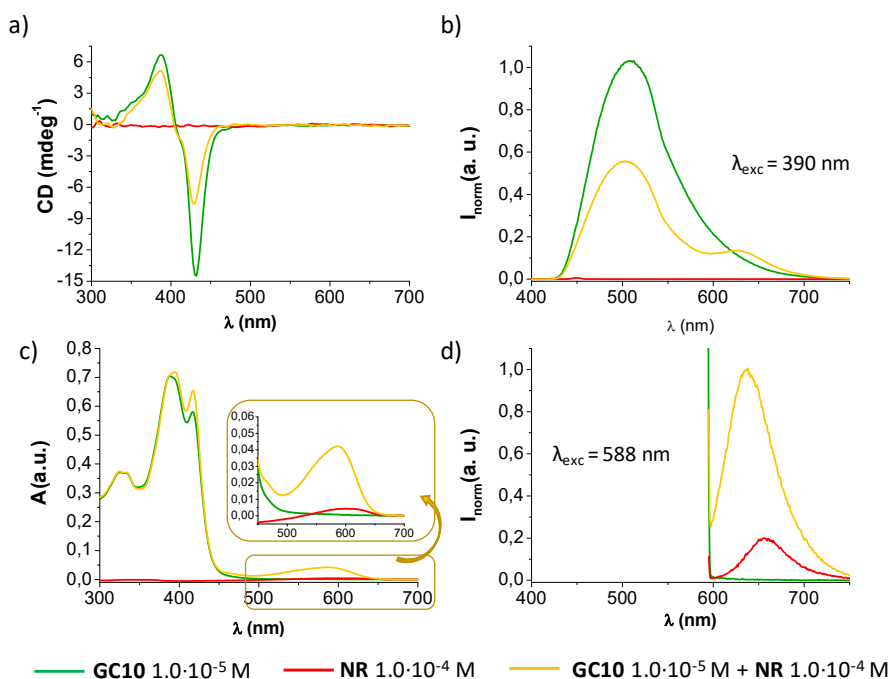


Figura 2.22.- Imágenes de TEM de los nanotubos formados en una solución  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M en  $\text{H}_2\text{O}$  de **GC13** depositadas sobre gradillas C-Formar con cobre.

### 2.2.3. Estudio de Inclusión de Colorantes

#### ROJO NILO (NR)

Una vez demostrada la formación de nanotubos a través del autoensamblaje en agua de **GC10** tanto por técnicas espectroscópicas como microscópicas, se desarrollaron experimentos con el objetivo de chequear la hidrofobicidad del poro y su habilidad para acomodar moléculas específicas en función de su tamaño y afinidad química. Para ello, se ha probado la utilización del pigmento *Rojo Nilo* (NR), usado ampliamente como marcador hidrofóbico fluorescente en experimentos análogos.<sup>112</sup> Para evaluar la capacidad de extracción del pigmento por parte de los nanotubos supramoleculares formados por **GC10**, se llevó a cabo un experimento semejante a los realizados en el *Capítulo 1*, aunque para este caso se mezclaron disoluciones acuosas de los nanotubos y del colorante (parcialmente soluble) (*Figura 2.23*).



*Figura 2.23.- Espectros de soluciones en H<sub>2</sub>O neutra mili-Q de a) CD, c) absorción, y emisión a b)  $\lambda_{exc} = 390$  nm y d)  $\lambda_{exc} = 588$  nm de **GC10**  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M (línea verde), **NR**  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M (línea roja) y la mezcla de ambas (línea amarilla).*

<sup>112</sup> a) P. Greenspan; S. D. Fowler, *J. Lipid Res.* **1985**, 26, 781; b) T. Delmas; A. Fraichard; P.-A. Bayle; I. Texier; M. Bardet; J. Baudry; J. Bibette; A.-C. Couffin, *J. Colloid Science and Biotechnology* **2012**, 1, 16; c) S. Gupta; R. Tyagi; V. S. Parmar; S. K. Sharma; R. Haag, *Polymer* **2012**, 53, 3053.

Como ya ocurriese con los experimentos con colorantes polares del capítulo anterior, los espectros de CD del monómero y la mezcla de éste con el **NR** (*Figura 2.23a*), muestran el mismo tipo de efecto Cotton. Sin embargo, a diferencia de los nanotubos liposolubles, la intensidad de la señal de CD es menor en presencia de colorante que en su ausencia. Este efecto es totalmente reproducible y podría achacarse a la interrupción del orden quiral, que se genera por interacción entre las cadenas lipófilas quirales del interior del nanotubo hidrosoluble, al incorporarse el **NR** en el poro. En los nanotubos liposolubles del Capítulo anterior, en cambio, las cadenas lipófilas quirales se disponían, presumiblemente, hacia el exterior del nanotubo, dando lugar a una señal de CD distinta cuya intensidad no dependía de la cantidad de colorante extraída.

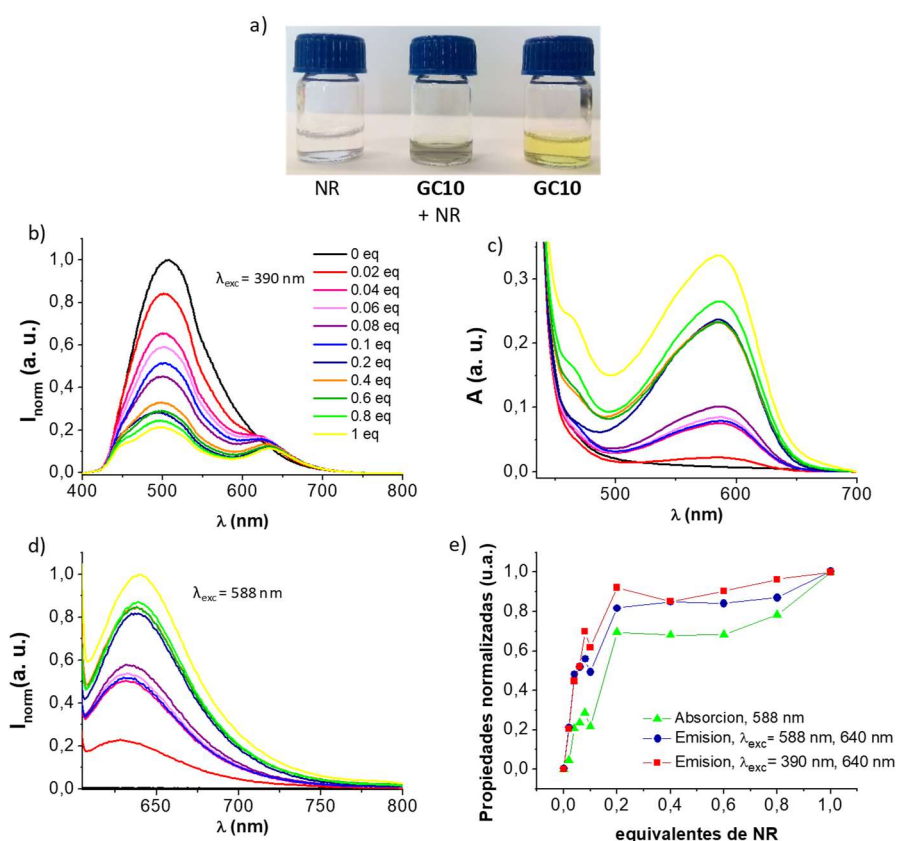
Por otro lado, en el espectro de absorción (*Figura 2.23c*) no se observa cambio en la intensidad o forma de la banda del monómero **GC10**, posible indicador de que se mantiene inalterado el estado de agregación del compuesto en presencia del pigmento. Asimismo, se advierte la aparición de una banda con un máximo a 588 nm que correspondería con la presencia del pigmento disuelto en la mezcla, prácticamente ausente en la solución del **NR** solo. También en los espectros de emisión a  $\lambda_{\text{exc}}=390$  nm (*Figura 2.23b*), se da una desactivación en la banda de emisión del monómero en la mezcla, así como la aparición de una segunda banda a 631 nm que indica una vez más la presencia del **NR** en solución, además de un posible efecto de transferencia de energía desde **GC10** al colorante. Este efecto sería muy similar al observado para los experimentos realizados en el *Capítulo 1* con **RodB** y los monómeros solubles en disolventes orgánicos. Finalmente, los espectros de emisión obtenidos al excitar a 588 nm verifican la mayor presencia de **NR** en la mezcla, siendo su banda de emisión la más intensa de las 3 registradas, así como un posible efecto solvatocrómico producido por el cambio en la polaridad del entorno del **NR**, que queda reflejado con el desplazamiento al azul de la banda de emisión de la mezcla respecto del pigmento solo (líneas amarilla y roja de la *Figura 2.23d*).

Por último, igual que se realizase con la **RodB** en el capítulo anterior, se realizó un experimento de valoración de **NR** sobre una solución acuosa de **GC10** a  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M, con el objetivo de estudiar si la capacidad de encapsulación de los agregados supramoleculares del monómero tiene un límite de aceptación del colorante (*Figura 2.24*).

A partir de una solución de **GC10**  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M en H<sub>2</sub>O neutra, se le van adicionando cantidades crecientes de **NR** y las soluciones resultantes se van midiendo por espectroscopía UV-Vis (*Figura 2.24c*) y por emisión, excitando tanto al máximo de



absorción del agregado (390 nm) (*Figura 2.24b*) como al del colorante (588nm) (*Figura 2.24d*). Los datos obtenidos por estas técnicas (*Figura 2.24e*) indican un máximo de eficiencia en la encapsulación de **NR** a 20  $\mu\text{M}$ . Este valor correspondería a una cantidad límite de **NR** de 5% w/w, en el cual cada molécula del colorante estaría encapsulada entre 5 moléculas de **GC10**. Estos resultados podrían indicar la afinidad del pigmento por el poro del nanotubo y su extracción gracias a esta afinidad, y confirmaría la naturaleza hidrofóbica de la parte interna del nanotubo.



*Figura 2.24.- a) Imagen de las disoluciones de NR y GC10 utilizadas en las medidas. Espectros obtenidos tras medir una solución  $1.0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  de GC10 en agua neutra mili-Q por b) emisión a  $\lambda_{\text{exc}} = 390 \text{ nm}$ , c) UV-Vis, d) emisión a  $\lambda_{\text{exc}} = 588 \text{ nm}$ . e) Representación de los valores de los máx de los espectros de a-c vs el número de equivalentes de NR.*

## 2.3. CONCLUSIONES

Este Capítulo se ha centrado en:

- El desarrollo de vías sintéticas de **monómeros hidrosolubles** con bases nucleicas complementarias G y C.
- El estudio de su autoensamblaje dirigido hacia **nanotubos supramoleculares** con un recubrimiento **de poro lipofílico**.

Con el fin de evaluar distintos grupos capaces de aportar solubilidad en agua **SE HAN SINTETIZADO 4 derivados de C y 3 derivados de G** que portan distinto número de cadenas de oligo(etilenglicol) unidas a la base por un espaciador lipofílico de naturaleza alquílica o bencílica.

Para la **PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE G**, en general más complicados de obtener, se ha evaluado además una **nueva ruta sintética** a partir de guanosina o 2'-desoxiguanosina que utiliza a la ribosa/desoxiribosa como grupo protector de la posición N-9 y que permitiría la incorporación de los diversos grupos solubilizantes en etapas avanzadas de la ruta, a partir de un derivado común funcionalizado convenientemente en el C-8. Si bien esta síntesis es factible para la desoxiguanosina, por su mayor facilidad de despurinación en comparación con la guanosina, la propia reacción de despurinación en medio ácido se ha de realizar con cuidado para no perder el grupo protector del carbonilo en C-6, que resulta clave para controlar la regioselectividad y permitir el aislamiento de los productos alquilados en la reacción subsiguiente.

A través de 2 reacciones de acoplamiento de Sonogashira consecutivas de las distintas 5-etinil-citosinas y 8-etinilguaninas con dos bloques centrales anfifílicos *p*-diyodados, portadores de un grupo lipofílico quiral en un lado y una cadena de etilenglicol o de ácido carboxílico en el otro, se han **GENERADO 6 MONÓMEROS G-C** diferentes (**GC8-GC13**).

- Debidos a su fuerte carácter anfifílico, la purificación y caracterización de algunos de estos compuestos resultó bastante complicada.
- Además, se pudo observar una elevada regioselectividad en la primera reacción de acoplamiento entre la C y el bloque central con un ácido carboxílico, presumiblemente por interacción entre éste y el grupo amino exocíclico en el C-4 de la pirimidina en el transcurso de la reacción catalizada por paladio.

Cinco de estos seis monómeros, excluyendo a **GC9** por su complicada caracterización, se sometieron a un **ESTUDIO SUPRAMOLECULAR PRELIMINAR**:

1.- Todos estos compuestos presentan suficiente **solubilidad en agua** como para ser estudiados por espectroscopia óptica a concentraciones inferiores a  $10^{-3}$  M.

2.- Con la excepción de **GC8**, todos los monómeros presentan **agregación en agua a temperatura ambiente**, que se manifiesta por:

- a) una señal de dicroísmo circular
- b) un desplazamiento de la absorción hacia el rojo
- c) un desplazamiento hacia el rojo y desactivación significativa de la emisión.

Todas estas características espectroscópicas se pierden al augmentar la proporción de THF (> 10%) en la muestra, debido a la desnaturalización de los agregados, y se recuperan las señales características de la forma monomérica.

Un estudio por microscopia de **AFM** y **TEM** demuestra además en todos los casos la **morfología tubular** de los **agregados** formados en agua, con diámetros de entre 3 y 4 nm, lo que es compatible con la sección tetramérica cíclica esperada.

Se realizó un **ESTUDIO SUPRAMOLECULAR MÁS DETALLADO DE GC10** debido a la mayor simplicidad sintética y, fundamentalmente, a la elevada reproducibilidad y mayor facilidad de estudio que presenta **GC10** en comparación al resto de los monómeros.

1.- En primer lugar, se analizó el mecanismo de polimerización supramolecular usando dos metodologías y modelos de análisis diferentes:

- a) En función de la temperatura en agua.
- b) En función de la composición del disolvente en mezclas de THF-H<sub>2</sub>O.

Se ha demostrado que **GC10** sigue un **mecanismo de nucleación-elongación** con cooperatividades en torno a  $\sigma = 10^{-3} - 10^{-4}$ .

Además, se pudo comprobar, mediante el análisis por  $^1\text{H}$  RMN de estadios intermedios en el proceso de agregación, la asociación por enlace de hidrógeno G:C, lo que demuestra la participación de este tipo de interacción en cooperación con fenómenos hidrofóbicos en el proceso de autoensamblaje. Este resultado, junto con la clara morfología tubular observada por TEM y los diámetros medios medidos por TEM y AFM, refuerza la hipótesis de que **los agregados formados por GC10 en agua mantienen la sección tetramérica cíclica previamente observada en disolventes orgánicos con derivados similares**.

2.- Finalmente, con el fin de demostrar el recubrimiento lipofílico del poro formado por los nanotubos de **GC10**, se realizaron **EXPERIMENTOS DE**

**ENCAPSULACIÓN DE UN COLORANTE (ROJO NILO)** que no presenta apenas solubilidad en agua por sí sólo.

a) En presencia de **GC10**, el Rojo Nilo recupera su absorción a 500-650 nm y su emisión centrada en torno a 640 nm, característica de disoluciones de este colorante en medios apolares. Más interesante aún fue observar la pérdida parcial de la señal de CD de **GC10** y la desactivación de su emisión de fluorescencia, que es transferida en cambio al Rojo Nilo. Estas observaciones son compatibles con la ***inclusión del colorante en los agregados tubulares de GC10, produciendo una disminución del orden quiral y un fenómeno de transferencia de energía del monómero al colorante encapsulado.***

b) Por último, con el fin de determinar la ***capacidad de extracción de colorante*** por los nanotubos de **GC10** y confirmar que se trata de un proceso estequiométrico, se llevaron a cabo valoraciones monitorizadas por absorción y emisión, excitando tanto al monómero como al colorante. Las tres medidas confirmaron la reproducibilidad del proceso de extracción y una disminución brusca de la capacidad de solubilización al alcanzar los 5 equivalentes de monómero por molécula de colorante, lo que es compatible con la inclusión de éste entre secciones de tetrámeros cíclicos.

**EXPERIMENTOS FUTUROS** en el grupo de investigación se encaminan hacia el estudio de encapsulación de otras moléculas lipófilas en el interior del nanotubo. En particular, se están realizando esfuerzos para tratar de visualizar estas moléculas huésped en el interior de los tubos, bien mediante técnicas de TEM con huéspedes con átomos pesados, o bien mediante técnicas de microscopia de fluorescencia confocal con colorantes específicos.

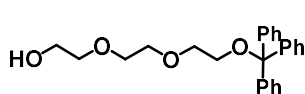
También existen proyectos en marcha dirigidos a obtener nanotubos con un poro de mayor diámetro, alargando la longitud del bloque central, e incluso a introducir funciones catalíticas o de reconocimiento molecular más específico en el interior del poro lipofílico.

## 2.4. Sección Experimental

Los productos químicos utilizados, así como los espectros de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN) y la espectroscopía de masas, se obtuvieron utilizando los mismo equipos y procedimientos indicados en el *Capítulo 1*. Algunos de los productos obtenidos, especialmente los correspondientes a grupos alquilantes, ya han sido descritos previamente en la bibliografía.

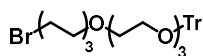
### 2.4.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN

#### -GRUPOS ALKILANTES



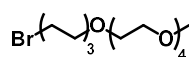
**7.1.** <sup>113</sup> La cadena **7.1** se sintetizó siguiendo el procedimiento indicado en la bibliografía. En un matraz provisto con un agitador magnético, se introducen el trietilenglicol (69.6 mL, 522 mmol) y la piridina (6.54 mL, 80.9 mmol) y se calientan a 50 °C. Alcanzada esa temperatura se añade el cloruro de tritilo (15 g, 52.2 mmol) y se sigue la reacción por TLC. Tras 5 horas, la reacción concluye. Se diluye todo en 120 mL de tolueno y se lava con H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrae de nuevo con tolueno y éste es secado con MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente da como resultado un aceite amarillo, nuestro producto puro, obtenido de manera cuantitativa.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 7.44 – 7.32 (m, 6H, -Tr), 7.30 – 7.12 (m, 9H, -Tr), 3.68 – 3.57 (m, 12H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OH), 2.55 (s, 1H, -OH).



**7.** Se disuelven 10 g (25.48 mmol) de la cadena **7.1** previamente secada (disolviéndola en éter y secándolo con MgSO<sub>4</sub>) en 100 mL de THF<sub>anh.</sub> junto con 3.06 g de NaH (76.43 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, enfriamos la solución a -20 °C con un baño de hielo y sal y se añade la cadena dibromada (20.4 mL, 127.4 mmol). Se mantiene esta temperatura durante al menos 7 h. Acabada la reacción se añade H<sub>2</sub>O para desactivar el NaH y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y elimina el disolvente a presión reducida. El aceite resultante es purificado por columna cromatográfica usando un gradiente de mezcla de disolventes Hex/AcOEt. El producto final **7**, se aísla como un aceite incoloro y transparente con un rendimiento del 67 % (9.5 g)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 7.43 – 7.35 (m, 6H, -Tr), 7.26 – 7.10 (m, 10H, -Tr), 3.64 – 3.56 (m, 8H, TrOCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3.55 – 3.47 (m, 2H, TrO-CH<sub>2</sub>-), 3.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-OC<sub>6</sub>H<sub>12</sub>Br), 3.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, BrC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, Br-CH<sub>2</sub>-), 1.76 (dq, *J* = 8.0, 6.7 Hz, 2H, BrC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.56 – 1.45 (m, 2H, BrC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.40 – 1.21 (m, 4H, BrCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).

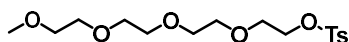


**8.** Se disuelven 2.4 mL de tetraetilenglicol monometil éter (12.0 mmol) en 50 mL de THF<sub>anh.</sub>, y tras enfriarlo a 0 °C se añaden 850

<sup>113</sup> A. Altomare; F. Ciardelli; B. Gallot; M. Mader; R. Solaro; N. Tirelli, *J. Pol. Sci. Part A: Polymer Chemistry*, **2001**, 39, 2957.

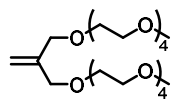
mg de NaH (36.0 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, enfriamos la solución a -20 °C con un baño de hielo y sal y se añade la cadena dibromada (9.65 mL, 60.2 mmol). Se mantiene esta temperatura durante al menos 7 h. Acaba la reacción se añade H<sub>2</sub>O para desactivar el NaH y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y elimina el disolvente a presión reducida. El aceite resultante es purificado por columna cromatográfica usando un gradiente de mezcla de disolventes Hex/AcOEt. El producto final **8**, se aísla como un aceite amarillento y transparente con un rendimiento del 81 % (3.6 g). (La cadena dibromada sin reaccionar se recupera puro).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 3.70 – 3.58 (m, 12H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.59 – 3.48 (m, 4H, BrC<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.48 – 3.38 (m, 4H, Br-CH<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.36 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 1.84 (dq, J = 8.3, 6.7 Hz, 2H, BrC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.65 – 1.51 (m, 2H, BrC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.51 – 1.29 (m, 4H, BrCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).



**9.** <sup>115</sup> El producto **9** se sintetizó siguiendo el procedimiento indicado en la bibliografía. Se disuelve tetraetilenglicol (17,5 g, 1.17 mol) en 25 mL de THF, se enfría a 0 °C y se le añaden 7.3 g (182 mmol) de NaOH disueltos en 30 mL de H<sub>2</sub>O. Sobre esta mezcla a baja temperatura, se adicionan a lo largo de una hora otra solución en 100 mL de THF de cloruro de tosilo (22.3 g, 117 mmol). Transcurridas 3 h en agitación a 0 °C, se vierte H<sub>2</sub>O, también a 0 °C, y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y elimina el disolvente a presión reducida. El producto **9** se obtuvo como un aceite incoloro y transparente con un 89 % de rendimiento (16.73 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 4.12 (dd, J = 5.5, 3.9 Hz, 2H, TsO-CH<sub>2</sub>), 3.60 (m, 14H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

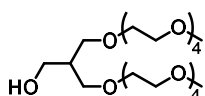


**10.2.** <sup>116</sup> Se pesan 5.7 g de NaH (144 mmol) en un matraz y se adicionan 100 mL de THF anhidro. Seguidamente se añade 3-cloro-2clorometil-1-propeno (5.56 mL, 48 mmol) y por último se gotea tetraetilenglicol monometil éter (21 mL, 105 mmol) todo ello bajo argón y evitando que el matraz se caliente demasiado. Se agita todo a temperatura ambiente unos minutos y posteriormente a reflujo durante 18h. Acabada la reacción, se enfría con un baño de hielo y agua y se neutraliza el NaH mediante la adición de H<sub>2</sub>O. Se extrae varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con salmuera. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica usando AcOEt/MeOH (80:1) como eluyente (17.3 g, 77%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 4.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=C), 3.80 (d, J = 1.4 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>=C-CH<sub>2</sub>O), 3.38 (m, 32H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.15, 3.13 (2xs, 6H, -OCH<sub>3</sub>).

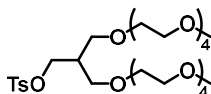
<sup>115</sup> M. D. Tzirakis; M. N. Alberti; H. Weissman; B. Rybtchinski; F. Diederich *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16070.

<sup>116</sup> I. S. Park.; Y. R. Yoon; M. Jung; K. Kim; S. Park; S. Shin; Y.-b. Lim; M. Lee *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 452.



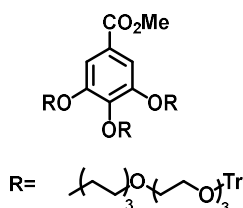
**10.1.** <sup>117</sup> Para la síntesis del compuesto **10.1** se siguió el procedimiento indicado en la bibliografía. Sobre una solución de 14.45 g del compuesto **10.2** (31 mmol) disueltos en 120 mL de THF<sub>anh.</sub> y a 0 °C, se gotean 123 mL 1M de BH<sub>3</sub> (123 mmol). Tras 2 h en agitación a 0 °C se vierten 450 mL de NaOH 1M y se deja en agitación 15 min. A continuación, se vierten 100 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % en agua y se deja de nuevo en agitación durante 30 min. Se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se satura la fase acuosa con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y de nuevo se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se juntan las fases orgánicas para secarlas con MgSO<sub>4</sub> y conseguir el producto **10.1** puro por columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (40:1) (9 g, 60%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 4.05 (m, 1H, -OH), 3.72 – 3.54 (m, 38H, -CH<sub>2</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 2.15 (m, 1H, -CH-CH<sub>2</sub>OH).



**10.** En un matraz se disuelven **10.1** (9 g, 18.5 mmol) y cloruro de tosiilo (17.6 mL, 92.5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sub>anh.</sub> bajo atmósfera inerte. Después, se adiciona la piridina y se deja en agitación durante 5 h a 25 °C. Tras comprobar que no queda compuesto de partida, se coloca la reacción en un baño de hielo y agua y se adicionan 50 mL de HCl 1M. Se extrae la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y elimina el disolvente a sequedad. La purificación por columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH da un aceite incoloro y transparente como producto final **10** con un 75 % de rendimiento (8.9 g).

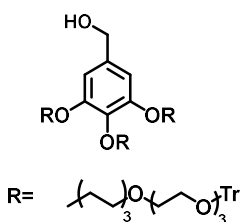
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-**H**), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-**H**), 4.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, TsO-CH<sub>2</sub>), 3.58 (m, 36H, CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.24 (m, 1H, TsOCH<sub>2</sub>-CH).



**W4.2.** El producto **W4.2** se preparó siguiendo el mismo procedimiento sintético que el indicado en el *Capítulo 1* para la síntesis de **W1**. En un matraz de dos bocas provisto de un agitador magnético se disuelven en DMF 3,4,5-trihidroxibenzoato de metilo (226 mg, 1.20 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (580 mg, 138.1 mmol) y se calientan a 70 °C. Alcanzada esa temperatura se añade la cadena **7** (2.14 g, 3.85 mmol) y se deja reaccionar durante toda la noche. Se filtra el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se elimina la DMF a presión reducida. El crudo se redissuelve en Et<sub>2</sub>O y se lava con H<sub>2</sub>O y NaCl<sub>sat</sub>. Por último, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente. **W4.2** se obtiene por purificación en columna cromatográfica con Hex/AcOEt (3:1) como eluyente. (1.49 g, 78%).

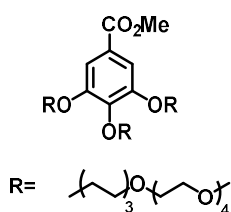
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.50 (dq, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 17H, -Tr), 7.39 – 7.17 (m, 30H, -Tr, Ar-**H**), 4.03 (td, *J* = 6.5, 3.9 Hz, 6H, ArO-CH<sub>2</sub>-), 3.92 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>), 3.79 – 3.55 (m, 24H, TrOCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3.48 (td, *J* = 6.7, 3.6 Hz, 6H, TrO-CH<sub>2</sub>-), 3.28 (t, *J* = 5.3 Hz, 6H, OC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.80 (m, 6H, OC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.71 – 1.57 (m, 6H, OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.46 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).

<sup>117</sup> N. K. Allampally; B. Michael; C. A. Strassert; L. De Cola *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16863.



**W4.1.** Se disuelve  $LiAlH_4$  (38.7 mg, 1.02 mmol) en  $THF_{anh.}$  (2 mL) y se enfría a 0 °C. A continuación, se añade cuidadosamente y en continua agitación una disolución de **W4.2** (1.49 g, 0.93 mmol) también en  $THF_{anh.}$  (6 mL), dejando que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y calentando después a reflujo durante toda la noche. Consumido todo el producto **W4.2** de partida, se deja enfriar, se añade hielo para neutralizar el  $LiAlH_4$ , y seguidamente  $H_2SO_4$  10 % (8 mL). Se extrae todo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 10 mL) y se lava la fase orgánica con  $NaCl_{sat.}$ . Eliminado el disolvente, el aceite es purificado a través de una columna cromatográfica en gel de sílice usando como eluyente una mezcla  $CHCl_3/MeOH$  (40:1) (1.12 g, 76%).

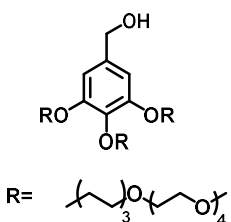
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.45 – 7.32 (m, 20H, -*Tr*), 7.30 – 7.08 (m, 32H, -*Tr*), 6.47 (s, 2H, Ar-*H*), 4.49 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>-OH), 3.86 (dt, *J* = 9.7, 6.5 Hz, 6H, ArO-*CH*<sub>2</sub>-), 3.75– 3.53 (m, 36H,  $TrOCH_2-(CH_2OCH_2)_3-$ ), 3.53 – 3.43 (m, 6H,  $ArOC_6H_{12}O-CH_2-$ ), 3.36 (td, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 6H,  $TrO-CH_2-$ ), 3.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 6H,  $OC_5H_{10}-CH_2-$ ), 1.73 – 1.45 (m, 12H,  $OC_3H_6-CH_2CH_2-$ ), 1.45 – 1.22 (m, 12H,  $OCH_2-(CH_2)_2-$ ).



**W5.2.** El producto **W5.2** se preparó siguiendo el mismo procedimiento sintético que el indicado anteriormente para la síntesis de **W4.2**. En un matraz de dos bocas provisto de un agitador magnético se disuelven en DMF 3,4,5-trihidroxibenzoato de metilo (1.09 g, 5.81 mmol) y  $K_2CO_3$  (2.81 g, 20.34 mmol) y se calientan a 70 °C. Alcanzada esa temperatura se añade la cadena **8** (6.9 g, 18.58 mmol) y se deja reaccionar durante toda la noche. Se filtra el  $K_2CO_3$  y se elimina la DMF a presión reducida. El aceite resultante se disuelve en  $Et_2O$  y se lava con  $H_2O$  y  $NaCl_{sat.}$ . Por último, se seca sobre  $MgSO_4$  y se elimina el disolvente. **W5.2** se obtiene sin más purificación como un aceite amarillo (3.8 g, 62%).

$^1H$  NMR (300 MHz  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.20 (s, 2H, Ar-*H*), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H, O-*CH*<sub>2</sub>-), 3.85 (s, 3H,  $COO-CH_3$ ), 3.65 – 3.57 (m, 36H,  $-(CH_2OCH_2)_3-CH_2OCH_3$ ), 3.57 – 3.47 (m, 12H,  $OC_6H_{12}O-CH_2-$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ), 3.42 (td, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 6H,  $OC_5H_{10}-CH_2-$ ), 3.34 (s, 9H, O-*CH*<sub>3</sub>), 1.82 – 1.63 (m, 6H,  $OC_4H_8-CH_2-$ ), 1.63 – 1.52 (m, 6H,  $OC_3H_6-CH_2-$ ), 1.50 – 1.30 (m, 12H,  $OCH_2-(CH_2)_2-$ ).

**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 1077.7  $[M+Na]^+$ .



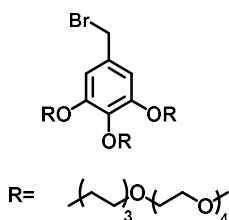
**W5.1.**<sup>118</sup> Se disuelve  $LiAlH_4$  (245.9 mg, 6.48 mmol) en  $THF_{anh.}$  (20 mL) y se enfría a 0 °C. A continuación, se añade cuidadosamente y en continua agitación una disolución de **W5.2** (4.62 g, 4.38 mmol) también en  $THF_{anh.}$  (60 mL), dejando que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y calentando después a reflujo durante toda la noche. Consumido todo el producto **W5.2** de partida, se deja enfriar, se añade hielo para neutralizar el  $LiAlH_4$ , y seguidamente

<sup>118</sup> A. C.Bédard; S. K. Collins *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2108.



H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 % (20 mL). Se extrae todo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL) y se lava la fase orgánica con NaCl<sub>sat</sub>. Eliminada el disolvente, se purifica el aceite a través de una columna cromatográfica en gel de sílice usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (40:1) (1.66 g, 37%).

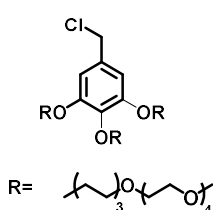
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 6.52 (s, 2H, Ar-**H**), 4.54 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.91 (dt, *J* = 14.8, 6.5 Hz, 6H, ArO-CH<sub>2</sub>-), 3.62 (m, 36H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.53 (m, 12H, OC<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.42 (td, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 6H, OC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 9H, O-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 1H, OH), 1.80 – 1.64 (m, 6H, OC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.63 – 1.50 (m, 6H, OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.50 – 1.28 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).



**W5.** Para conseguir el producto deseado, se siguió el procedimiento indicado en la bibliografía. A una solución de **W5.1** (1.45 g, 1.41 mmol) en 14 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sub>anh</sub> y 0 °C, se gotea cuidadosamente PBr<sub>3</sub> (66 μL, 0.71 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a 0 °C durante 1 hora y 18 h más a temperatura ambiente. Comprobado por TLC que la reacción ha concluido, se gotea H<sub>2</sub>O destilada para desactivar el PBr<sub>3</sub> y se separan las fases con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se extrae y la fase orgánica es lavada con NaCl<sub>sat</sub> y secada sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto **W5** se obtiene, como un aceite amarillo, por purificación en columna cromatográfica con una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (40:1). (0.72 g, 46 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 6.56 (s, 2H, Ar-**H**), 4.42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Br), 3.93 (dt, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 6H, ArO-CH<sub>2</sub>-), 3.70 – 3.60 (m, 40H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.56 (ddd, *J* = 9.0, 5.8, 3.4 Hz, 14H, OC<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.45 (td, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 6H, OC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 10H, O-CH<sub>3</sub>), 1.86 – 1.66 (m, 9H, OC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.66 – 1.54 (m, 7H, OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.53 – 1.32 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).

**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 1111 [M+H]<sup>+</sup>.

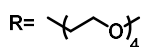
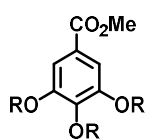


**W5'.** Se disuelven 100 mg del compuesto **W5.1** (0.097 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sub>anh</sub>. y atmósfera inerte. A continuación, se enfría a 0 °C y se inyecta SOCl<sub>2</sub> en exceso. Se sigue la reacción por TLC y cuando está completado se añade H<sub>2</sub>O también a 0 °C para eliminar el SOCl<sub>2</sub> que pueda quedar sin reaccionar. Se extrae el crudo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con NaCl<sub>sat</sub>. La fase orgánica se junta, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y elimina el disolvente al rotavapor. Finalmente

se obtiene el producto **W5'** por purificación en columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (40:1). (16%, 16 mg)

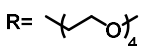
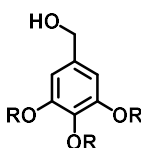
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 6.55 (s, 2H, Ar-**H**), 4.50 (s, 2H, Cl-CH<sub>2</sub>), 3.93 (dt, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 6H, ArO-CH<sub>2</sub>), 3.64 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 42H, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.60 – 3.50 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.45 (td, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 6H, OC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 9H, O-CH<sub>3</sub>), 1.88 – 1.65 (m, 6H, ArOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.60 – 1.27 (m, 18H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-).

**MS (MALDI-TOF):** 1067.6 [M+Na]<sup>+</sup>.



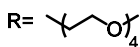
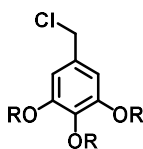
**W6.2.** En un matraz de tres bocas, se pesan metilo-3,4,5-trihidroxibenzoato (12.5 mmoles, 2.3 g),  $K_2CO_3$  (87.3 mmoles, 12.1 g) y KI (15 mmoles, 2.5 g), se les hace tres ciclos de vacío/Ar y se canulan 100 mL de MeCN seco. Sobre esta disolución se adiciona otra del compuesto **9** (49.9 mmoles, 18.1 g) también en MeCN seco. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante toda la noche. Consumido el benzoato, se filtra el  $K_2CO_3$  y se elimina el disolvente evaporándolo a presión reducida. El sólido obtenido se disuelve en agua y se extrae con  $CH_2Cl_2$ . La fase orgánica se seca con  $MgSO_4$ , se filtra y elimina el disolvente. El compuesto **W6.2** se purifica en una columna cromatográfica con  $CHCl_3/MeOH$  (100:1) como eluyente, dando lugar a 7.45 g de un aceite amarillo (79 %).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.27 (s, 2H, Ar-**H**), 4.22 – 4.13 (m, 6H, ArO-**CH<sub>2</sub>**-), 3.86 (s, 3H, COO-**CH<sub>3</sub>**), 3.85 – 3.73 (m, 6H, ArOCH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-), 3.69 – 3.59 (m, 36H, -(**CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O**)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.36, 3.34 (2xs, 9H, O-**CH<sub>3</sub>**).



**W6.1.** Se pesa el compuesto **W6.2** (9.89 mmoles, 7.47 g) en un matraz de 500 mL al que se hacen ciclos de vacío/Ar y se canulan 200 mL de THF seco. La disolución se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente  $LiAlH_4$  (19.78 mmoles, 19.78 mL). Se sigue la reacción por TLC y una vez concluida (5 h) se añade agua lentamente (dentro de un baño de hielo/agua) dando lugar a la formación de un precipitado blanco. Se filtra con un Büchner y se rota para eliminar el THF. El crudo se extrae con  $CH_2Cl_2$ , se seca con  $MgSO_4$ , se filtra y se rota hasta sequedad, obteniendo un aceite incoloro (**W6.1**) con un rendimiento del 85 % (6.11 g).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 6.61 (s, 2H, Ar-**H**), 4.55 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**-OH), 4.21 – 4.07 (m, 6H, ArO-**CH<sub>2</sub>**-), 3.85 – 3.73 (m,  $J = 16.4$ , 4.9 Hz, 6H, ArOCH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-), 3.72 – 3.58 (m, 30H, (**CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O**)<sub>2</sub>**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.56 – 3.48 (m, 6H, -**CH<sub>2</sub>**-OCH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 9H, O-**CH<sub>3</sub>**).



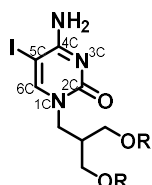
**W6'.**<sup>119</sup> Sobre una solución de **W6.1** (7.89 mmoles, 5.73 g) en  $CH_2Cl_2$  seco a 0 °C, se adicionan cuidadosamente un par de gotas de DMF anhidro y  $SOCl_2$  (23.67 mmoles, 1.72 mL) dejándolo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Finalizada la reacción se rota a sequedad, obteniéndose un aceite amarillo (**W6'**) con un rendimiento del 99 % (5.82 g).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 6.62 (s, 2H, Ar-**H**), 4.49 (s, 2H, -**CH<sub>2</sub>**-Cl), 4.18 – 4.10 (m, 6H, ArO-**CH<sub>2</sub>**-), 3.80 (dt,  $J = 8.0$ , 5.1 Hz, 6H, ArOCH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-), 3.74 – 3.55 (m, 36H, -(**CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O**)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.38, 3.36 (2xs, 9H, O-**CH<sub>3</sub>**).

$^{13}C$  RMN (76 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 153.4, 133.4, 109.0, 72.6, 71.5, 71.4, 71.3, 71.3, 71.2, 70.4, 69.6, 59.7, 47.3.

<sup>119</sup> A. M. McMillan *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **2001**, 2, 1280.

## -DERIVADOS PIRIMIDÍNICOS

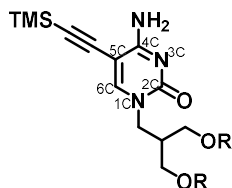


**C4.2.** En un matraz de dos bocas provisto de agitador magnético se introducen 616.4 mg de **C1** (2.6 mmol) y se le hacen varios ciclos Ar/vacío. Se disuelven en DMF anh. (18 mL), se le añade 931.8 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.86 mmol) y se deja en agitación a 50 °C durante 1 h, en la que se pasa a tener una disolución azul muy intenso. Entonces se añade la cadena **10** (2.0 g, 3.12 mmol) y se deja toda la noche en agitación a 50 °C. Se elimina el disolvente a presión reducida de la mezcla de reacción, ahora marrón, el crudo se redisuelve en CHCl<sub>3</sub> y se filtra el precipitado que no se disuelve, donde se encuentran tanto la sal de cesio como la yodo citosina que no haya reaccionado. El resto se purifica por columna cromatográfica usando como eluyente CHCl<sub>3</sub>/MeOH (540 mg, 30%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 8.08 (s, 1H, **H<sup>6C</sup>**), 5.70 (s, 2H, **C<sup>4C</sup>-NH<sub>2</sub>**), 4.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, **N-CH<sub>2</sub>**), 3.62 – 3.31 (m, 36H, **N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 3.24, 3.22 (2xs, 6H, **-OCH<sub>3</sub>**), 2.63 (m, 1H, **N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-CH-**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.2, 163.6, 163.1, 77.8, 77.5, 77.3, 76.9, 71.8, 70.50, 70.47, 70.44, 70.37, 69.1, 66.7, 65.5, 58.9, 39.3.

**MS (FAB)** *m/z*: 706.1 [M+H]<sup>+</sup>.



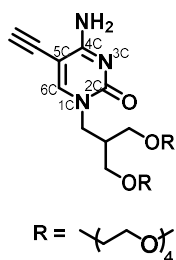
**C4.1.** La introducción del TMSA en la posición yodada, se lleva a cabo a través de la reacción de Sonogashira ya explicada en otras ocasiones. 490 mg de **C4.2** (0.69 mmol), 9.8 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.014 mmol) y 1.3 mg de CuI (0.007 mmol) se pesan en un matraz y se someten a varios ciclos Ar/vacío. A continuación, se disuelven en una mezcla DMF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente desoxigenada mediante ciclos de *freeze-pump-thaw* y se pone a reaccionar a 40 °C. Transcurridas 18 horas la TLC indica que la reacción ha concluido, por lo que se filtra

sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/Acetona (3:1) como eluyente. **C4.1** se obtiene como un aceite amarillo con un rendimiento del 45 % (210 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 8.14 (s, 1H, **H<sup>6C</sup>**), 5.53 (s, 2H, **C<sup>4C</sup>-NH<sub>2</sub>**), 4.43 – 4.23 (m, 2H **N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>**), 3.79 – 3.46 (m, 36H, **N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 3.37, 3.35 (2xs, 6H, **-OCH<sub>3</sub>**), 2.47 – 2.27 (m, 1H, **N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-CH-**), 0.30 – 0.15 (m, 9H, **Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.7, 164.0, 160.3, 102.3, 97.3, 95.7, 77.6, 77.1, 76.7, 71.9, 70.61, 70.57, 70.48, 70.45, 69.2, 65.6, 59.0, 39.4, 0.0.

**MS (FAB)** *m/z*: 676.3 [M+H]<sup>+</sup>.

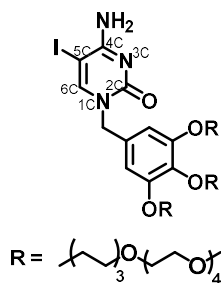


**C4.** La desprotección del TMS para obtener la **C4** final se realiza como sigue. Sobre una solución de **C4.1** (210 mg, 311 mmol) en 6 mL de THF se añaden 12 mL de  $\text{NH}_3$  al 28% y se deja en agitación a temperatura ambiente. Consumido toda la **C4.1** de partida, se extrae el crudo con  $\text{CHCl}_3$  y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaCl}_{\text{sat}}$ . Las fases orgánicas se juntan y secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y elimina el disolvente a sequedad. El producto **C4** se obtiene tras purificar por columna cromatográfica con  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (50:1) (93 mg, 50 %).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 8.12 (s, 1H,  $\text{H}^{6\text{C}}$ ), 5.71 (s, 2H,  $\text{C}^{4\text{C}}\text{-NH}_2$ ), 4.31 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{-CH}_2$ ), 3.65 – 3.44 (m, 34H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3)_2$ ), 3.42 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.31 (s, 6H,  $\text{-OCH}_3$ ), 2.43 – 2.28 (m, 1H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2\text{-CH-}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0, 164.3, 160.7, 94.4, 84.7, 77.6, 77.2, 76.7, 76.5, 71.9, 70.57, 70.54, 70.5, 70.4, 69.2, 65.6, 59.0, 39.4.

**MS (FAB)**  $m/z$ : 604.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

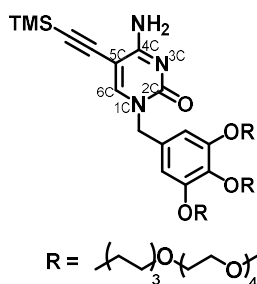


**C5.2.** La alquilación de para obtener **C5.2** se lleva a cabo siguiendo exactamente el mismo procedimiento que el realizado para conseguir **Cx**. En un matraz provisto de un agitador magnético, se pesan 200 mg de **C1** (0.84 mmol) al que se somete a varios ciclos Ar/Vacío. A continuación, se canulan 8 mL de  $\text{DMF}_{\text{anh}}$ , se ponen en un baño de hielo y se añade poco a poco  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (930  $\mu\text{L}$ , 0.93 mmol). La reacción pasará de un color marrón a verde, es entonces cuando se adiciona el compuesto bromado **W5** (1100 mg, 1.009 mmol). Se calienta hasta alcanzar los 50 °C y se deja en continua agitación durante toda la noche. Concluida la reacción, se elimina la DMF *in vacuo* y se purifica el crudo obtenido por columna cromatográfica usando  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  como eluyente (59%).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.96 (s, 1H,  $\text{C}^{4\text{C}}\text{NH-H}$ ), 7.47 (s, 1H,  $\text{H}^{6\text{C}}$ ), 6.43 (s, 2H, Ar), 5.54 (s, 1H,  $\text{C}^{4\text{C}}\text{NH-H}$ ), 4.81 (s, 2H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{-CH}_2$ ), 3.88 (m, 6H,  $\text{O-CH}_2$ ), 3.65 – 3.56 (m, 42H,  $\text{-(CH}_2\text{OCH}_2)_3\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.51 (m, 12H,  $\text{OC}_6\text{H}_{12}\text{O-CH}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.40 (td,  $J$  = 6.7, 2.1 Hz, 6H,  $\text{OC}_5\text{H}_{10}\text{-CH}_2$ ), 3.32 (s, 9H,  $\text{O-CH}_3$ ), 1.80 – 1.39 (m, 24H,  $\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 155.7, 153.3, 150.3, 138.0, 130.9, 106.9, 77.7, 77.5, 77.3, 76.9, 73.2, 71.8, 71.4, 71.3, 70.48, 70.46, 70.4, 67.0, 69.0, 59.1, 58.9, 56.5, 52.4, 30.2, 29.6, 29.5, 29.2, 25.93, 25.88, 25.83, 24.2, 19.7, 13.7.

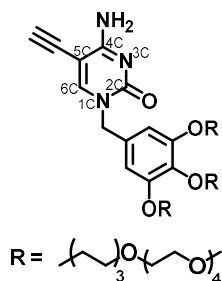
**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 1268.7  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**C5.1.** En un matraz provisto con un agitador magnético se introducen **C5.2** (470 mg, 0.377 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.29 mg, 0.007 mmol) y CuI (0.72 mg, 0.004 mmol) y se les somete a varios ciclos Ar/vacío. A continuación, se añade una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1), previamente desoxigenada, y 261 µL de TMSA (1.886 mmol) y se deja en agitación a 35 °C durante 18h. Se filtra sobre celita, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (80:1) como eluyente. El producto **C5.1** se obtiene como un aceite

viscoso amarillo con un 66% de rendimiento (300 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.45 (s, 1H, **H<sup>6c</sup>**), 6.48 (s, 2H, Ar-**H**), 5.62 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 5.11 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 4.88 (s, 2H, N<sup>1c</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.92 (q, *J* = 6.5 Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 3.74 – 3.59 (m, 36H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.59 – 3.45 (m, 18H, -OC<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 9H, O-CH<sub>3</sub>), 1.87 – 1.06 (m, 24H, OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>O), 0.22 (s, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

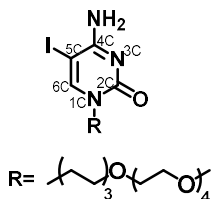


**C5.** La desprotección del triple enlace para conseguir el producto deseado **C5** se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento utilizado anteriormente para conseguir **C4**. Se disuelven 520 mg de **C5.1** (0.427 mmol) en 7 mL de THF, para después añadir 14 mL de NH<sub>3</sub>(aq) 28%. Se deja agitando a temperatura ambiente y se sigue por TLC. Tras 24 h, se consume toda la C de partida, se extrae el crudo con CHCl<sub>3</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O y NaCl<sub>sat</sub>. Las fases orgánicas se juntan y secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y elimina el disolvente a sequedad. **C5** se obtiene sin necesidad de más purificación como un aceite amarillo (320 mg, 65 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 8.01 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 7.42 (s, 1H, **H<sup>6c</sup>**), 6.41 (s, 2H, Ar-**H**), 5.79 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 4.79 (s, 2H, N<sup>1c</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.86 (q, *J* = 6.6 Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>-), 3.58 (s, 33H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.49-3.38 (m, 12H, -OC<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 1H, C≡CH), 3.30 (s, 9H, O-CH<sub>3</sub>), 1.79 – 1.23 (m, 24H, OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.7, 155.1, 153.4, 148.3, 138.1, 130.6, 107.1, 90.0, 84.1, 74.9, 73.2, 71.9, 71.4, 71.3, 70.6, 70.53, 70.46, 70.0, 69.1, 59.0, 52.7, 30.2, 29.63, 29.58, 29.3, 26.0, 25.93, 25.87.

**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 1166.7 [M+Na]<sup>+</sup>.



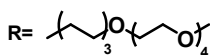
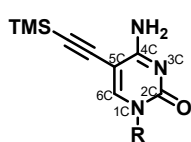
**C6.2.** A una disolución bajo hielo de 5-yodocitosina (**C1**) (5.39 mmol, 1.28 g) en DMF anhidra (102 mL) se le añade Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.08 mmol, 2.63 g). A continuación, se añade la cadena bromada **8** (8.08 mmol, 3 g) y se deja agitando toda la noche a 50 °C. Transcurrido ese tiempo, se comprueba que la reacción ha terminado, se filtra sobre placa filtrante, se toma el filtrado y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción

obtenido se purifica por columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (24:1) como eluyente consiguiéndose 1.19 g (42%) de un aceite amarillo (**C6.2**).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.92 (s, 1H, C<sup>4</sup>CNH-*H*), 7.51 (s, 1H, *H*<sup>6C</sup>), 5.52 (s, 1H, C<sup>4</sup>CNH-*H*), 3.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.58 (m, 12H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.49 (m, 4H, N<sup>1C</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.31 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.63 (m, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.51 (m, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.35 – 1.23 (m, 4H, N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 164.0, 155.4, 150.9, 77.6, 77.4, 77.2, 76.7, 71.9, 71.1, 70.54, 70.51, 70.4, 70.0, 56.0, 55.5, 50.2, 29.6, 29.3, 29.2, 26.3, 25.6.

**MS (MALDI-TOF)** m/z: 528 [M+H]<sup>+</sup>.



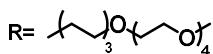
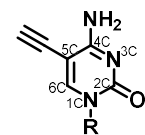
**C6.1.** En 25 mL de mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente desgasificada mediante 3 ciclos *freeze-pump-thaw* con argón, se suspenden el derivado **C6.2** (1.28 mg, 2.42 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 mg, 0.05 mmol) y CuI (4.61 mg, 0.025 mmol) y se gotea TMSA (1.68 mL, 12.1 mmol). Se mantiene bajo atmósfera inerte y en continua agitación a 40 °C durante 21 horas. La reacción se monitoriza por TLC y una vez

completada, el crudo se filtra sobre celita y se lava con THF, el cual es eliminado en el rotavapor. El sólido obtenido se purifica mediante una columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (24:1) como eluyente, obteniéndose 1.08 g de **C6.1** (90%) como un aceite marrón.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.51 (s, 1H, *H*<sup>6C</sup>), 7.20 (s, 1H, C<sup>4</sup>CNH-*H*), 5.63 (s, 1H, C<sup>4</sup>CNH-*H*), 3.75 (t, J = 7.23 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.68 – 3.59 (m, 12H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.59 – 3.51 (m, 4H, N<sup>1C</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.37 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.72 (m, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.56 (m, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.35 (m, 4H, N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 0.23 (s, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 164.7, 154.9, 148.7, 101.6, 95.7, 90.8, 77.6, 77.3, 77.1, 76.7, 72.1, 71.3, 70.7, 70.7, 70.6, 70.2, 59.1, 50.7, 29.5, 29.3, 26.5, 25.8, 0.0.

**MS (MALDI-TOF)** m/z: 520 [M+Na]<sup>+</sup>.

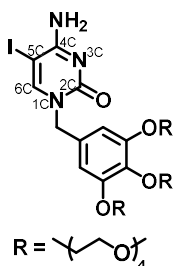


**C6.** A una disolución del derivado **C6.1** (405 mg, 811 mmol) en THF (16 mL) se le añade NH<sub>3</sub> acuoso al 28% (32 mL). La mezcla de reacción se deja agitando durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, el crudo de reacción se extrae con CHCl<sub>3</sub>, se lava con una disolución saturada de NaCl y los extractos orgánicos se secan con MgSO<sub>4</sub> y se filtran. **C6** se obtiene como un sólido marrón por eliminación del disolvente a presión reducida sin necesidad de más purificación (310.4 mg, 90%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.93 (s, 1H, C<sup>4</sup>CNH-*H*), 7.52 (s, 1H, *H*<sup>6C</sup>), 5.73 (s, 1H, C<sup>4</sup>CNH-*H*), 3.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.67 – 3.58 (m, 12H, -(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.57 – 3.49 (m, 4H, N<sup>1C</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 1H, C≡CH), 1.69 (q, J = 7.4 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.33 (m, 4H, N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 164.9, 154.8, 149.0, 89.4, 83.8, 77.5, 77.2, 77.0, 76.6, 75.0, 71.9, 71.1, 70.6, 70.6, 70.5, 70.1, 59.0, 50.5, 30.3, 29.4, 29.1, 26.3, 25.7.

**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 448  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

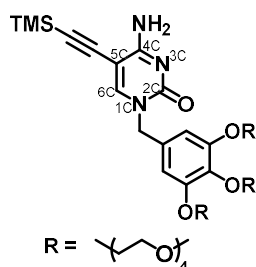


**C7.2.** El compuesto **C1** (249 mg, 1.05 mmoles, 249 mg) se pesa en un matraz en el que se le realizan varios ciclos Ar/vacío. A continuación, se añaden 2 mL de DMF anhidra, se pone en un baño de hielo y se añade  $\text{Bu}_4\text{NOH}$ , (1.14 mL, 1.15 mmoles) cuidadosamente. Por último, se deja alcanzar temperatura ambiente, se inyecta una solución del compuesto **W6'** (955 mg, 128 mmol) también en DMF anhidra, y se deja reaccionar durante 24 h a  $50^\circ\text{C}$ . Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a sequedad y el crudo se purifica a través de una columna cromatográfica en  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5:1) consiguiendo 814 mg de un aceite incoloro (82%).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 8.19 (s, 1H,  $\text{C}^{4\text{c}}\text{NH-H}$ ), 7.52 (s, 1H,  $\text{H}^{6\text{c}}$ ), 6.53 (s, 2H, Ar-H), 5.59 (s, 1H,  $\text{C}^{4\text{c}}\text{NH-H}$ ), 4.80 (s, 2H,  $\text{N}^{1\text{c}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 4.26 – 4.06 (m, 6H, O- $\text{CH}_2\text{-}$ ), 3.76 (m, 6H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.70 – 3.54 (m, 30H,  $\text{OC}_2\text{H}_4\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{-}$ ), 3.54 – 3.39 (m, 6H,  $\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.33, 3.31 (2xs, 9H, O- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 155.6, 153.0, 150.4, 138.7, 131.3, 108.5, 72.3, 71.9, 70.8, 70.7, 70.6, 70.5, 69.7, 69.1, 59.0, 56.1, 52.5.

**MS (MALDI):**  $m/z$  = 986.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



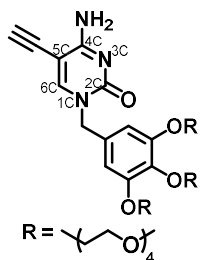
**C7.1.** En el matraz de reacción se pesan **C7.2** (814 mg, 0.86 mmoles),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (12 mg, 0.017 mmol) y  $\text{CuI}$  (163 mg, 0.009 mmol) a los que se somete a varios ciclos Ar/Vacío. Se disuelven en una mezcla  $\text{THF}/\text{NEt}_3$  (4:1) previamente desgasificada por *freeze-pump-thaw*. A continuación, se adiciona TMSA (4.303 mmoles, 0.6 mL) y se deja reaccionar durante toda la noche a  $40^\circ\text{C}$ . Finalizada la reacción, la mezcla se filtra en celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante una cromatografía

en columna en  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1) dando lugar a un aceite (**C7.1**) con un rendimiento de 96% (775 mg)

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.46 (s, 1H,  $\text{H}^{6\text{c}}$ ), 7.18 (s, 1H,  $\text{C}^{4\text{c}}\text{NH-H}$ ), 6.55 (s, 2H, Ar-H), 5.67 (s, 1H,  $\text{C}^{4\text{c}}\text{NH-H}$ ), 4.84 (s, 2H,  $\text{N}^{1\text{c}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 4.12 (m 6H, O- $\text{CH}_2\text{-}$ ), 3.78 (m, 6H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.72 – 3.57 (m, 30H,  $\text{OC}_2\text{H}_4\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{-}$ ), 3.57 – 3.45 (m, 6H,  $\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.36, 3.34 (2xs, 9H, O- $\text{CH}_3$ ), 0.21 (s, 9H, Si-( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2, 164.6, 155.1, 153.1, 148.1, 138.9, 131.2, 108.6, 101.8, 95.5, 91.4, 72.4, 72.0, 70.9, 70.8, 70.7, 70.6, 69.8, 69.2, 59.1, 52.7, 0.0.

**MS (MALDI):**  $m/z = 938.5 [M + Na]^+$ .

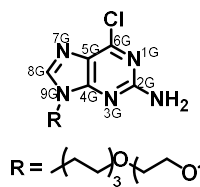


**C7.** Para la desprotección del acetinilo y obtención del producto **C7**, se sigue el procedimiento indicado anteriormente (**C6**). El compuesto **C7.1** (387 mg, 0.422 mmoles) se disuelve en 8 mL de THF y a continuación se adicionan 16 mL de  $NH_3$  (aq) al 28 %. La reacción se deja con agitación constante a temperatura ambiente y se sigue por TLC. Una vez finalizada la reacción (4 h), se extrae con  $CHCl_3$  y NaCl saturado. A continuación, la fase orgánica obtenida se seca con  $MgSO_4$  y se elimina el disolvente de las aguas madres resultantes. El compuesto **C7** se obtiene sin más purificación con un rendimiento del 90% (318.3 mg).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.53 (s, 1H,  $H^{6c}$ ), 6.57 (s, 2H, Ar-*H*), 5.96 (s, 1H,  $C^{4c}NH-H$ ), 5.62 (s, 1H,  $C^{4c}NH-H$ ), 4.88 (s, 2H,  $N^{1c}-CH_2-$ ), 4.13 (m, 6H, O- $CH_2-$ ), 3.79 (m, 6H,  $OCH_2-CH_2-$ ), 3.73 – 3.59 (m, 30H,  $OC_2H_4-(OCH_2CH_2)_2OCH_2-$ ), 3.54 (m, 6H,  $-CH_2-OCH_3$ ), 3.38, 3.36 (2xs, 9H, O- $CH_3$ ), 3.35 (s, 1H,  $C\equiv CH$ ).

**$^{13}C$  NMR** (76 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164.7, 155.1, 153.1, 148.7, 138.9, 131.1, 108.7, 90.0, 84.2, 75.0, 72.4, 72.0, 70.9, 70.8, 70.7, 70.6, 69.8, 69.2, 59.1, 52.8, 30.4.

## -DERIVADOS PÚRICOS



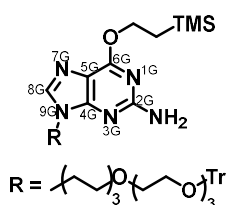
**G2.5.** En un matraz se pesan 2.035 g de 2-amino-6-cloropurina comercial (12mmol) y  $K_2CO_3$  (1.95 g, 14.4 mmol) y se añade  $DMF_{anh}$ , hasta que se disuelve toda la guanina. El correspondiente bromuro (8 g, 14.4 mmol) se disuelve en  $Et_2O$ , se seca sobre  $MgSO_4$ , filtra, y elimina el éter a sequedad. Se le somete ciclos Ar/vacío y disuelve en DMF anhidra antes de canularlo sobre la solución de la purina comercial, previamente calentada a 40 °C. Se sigue la reacción por TLC y una vez concluida se filtra el carbonato potásico, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el aceite resultante en cromatografía de columna usando un gradiente de  $CHCl_3/MeOH$  como eluyente. El producto **G2.5** se obtiene como un aceite incoloro y transparente con un 52 % de rendimiento (4.11 g).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.71 (s, 1H,  $H^{8G}$ ), 7.51 – 7.38 (m, 6H, -*Tr*), 7.33 – 7.14 (m, 12H, -*Tr*), 5.19 (s, 2H,  $C^{2G}-NH_2$ ), 4.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $N^{9G}-CH_2-$ ), 3.73 – 3.62 (m, 8H,  $N^{9G}C_6H_{12}OCH_2-(CH_2OCH_2)_2-$ ), 3.57 (m, 2H,  $-CH_2-OTr$ ), 3.43 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $N^{9G}C_6H_{12}O-CH_2-$ ), 3.23 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H,  $N^{9G}C_5H_{10}-CH_2-$ ), 1.81 (m, 2H,  $N^{9G}CH_2-CH_2-$ ), 1.61 – 1.49 (m, 2H,  $N^{9G}C_4H_8-CH_2-$ ), 1.49 – 1.21 (m, 4H,  $N^{9G}C_2H_4-(CH_2)_2-$ ).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.1, 153.9, 151.2, 144.1, 142.3, 128.7, 127.8, 126.9, 77.5, 77.1, 76.7, 63.3, 43.7, 29.6, 29.4, 26.3, 25.5.

**MS (ESI+)**  $m/z$ : 666.2790  $[M+Na]^+$ .





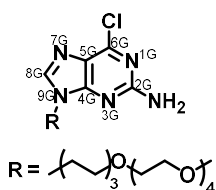
**G2.4.** El producto **G2.4** se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento indicado para el compuesto **G1.2** en el *Capítulo 1*. Sobre una solución de NaH (1.018 g, 25.46 mmol) en dioxano seco, se añaden 1.83 mL de trimetilsililetanol (12.73 mmol) y se pone a reflujo. Alcanzado éste se deja enfriar a temperatura ambiente, se añade el compuesto **G2.5** (4.1 g, 6.36 mmol) cuidadosamente y de nuevo se calienta a reflujo durante

aproximadamente 1 h en las que se sigue la reacción por TLC hasta que se completa. Se filtra el NaH, se añade MeOH para neutralizar lo que quede disuelto en la mezcla de reacción y se elimina el disolvente *in vacuum*. Por último, se obtiene el producto **G2.4** en forma de aceite marrón (1.29 g, 28%) tras purificar por columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH el crudo obtenido tras eliminar el disolvente.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.54 (s, 1H, **H<sup>8G</sup>**), 7.51 – 7.41 (m, 6H, **-Tr**), 7.33 – 7.15 (m, 12H, **-Tr**), 4.78 (s, 2H, **C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>**), 4.64 – 4.50 (m, 2H, **-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 4.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **N<sup>9G</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**), 3.71 – 3.63 (m, 8H, **N<sup>9G</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**), 3.56 (m, 2H, **-CH<sub>2</sub>-OTr**), 3.42 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, **N<sup>9G</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-**), 3.23 (m, 2H, **N<sup>9G</sup>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-**), 1.91 – 1.69 (m, 2H, **N<sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**), 1.58-1.48 (m, 2H, **N<sup>9G</sup>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-**), 1.45 – 1.27 (m, 4H, **N<sup>9G</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**), 1.27 - 1.17 (m, 2H, **-CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 0.09 (s, 9H, **Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.8, 160.6, 154.0, 145.5, 140.5, 130.1, 129.1, 128.3, 117.1, 87.9, 78.8, 78.6, 78.4, 78.0, 72.5, 72.2, 72.1, 72.0, 71.5, 66.2, 64.7, 44.7, 31.1, 30.8, 27.8, 26.9, 18.9, 0.0.

**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 748.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

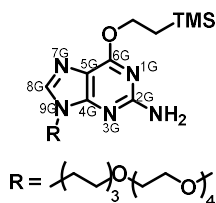


**G3.5.** Se disuelven en DMF<sub>anh</sub> 2-amino-6-cloropurina (3 g, 18 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.97 g, 21.5 mmol) y se calientan a 40 °C. Alcanzada dicha temperatura se añade una solución de la cadena **8** (8 g, 21.5 mmol) también en DMF<sub>anh</sub>. y se deja reaccionando a 40 °C durante toda la noche. Consumida la guanina de partida, se elimina la DMF por evaporación a presión reducida. El crudo resultante es purificado directamente por columna cromatográfica usando CHCl<sub>3</sub>/MeOH como eluyente. (6.9 g, 83%)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.72 (s, 1H, **H<sup>8G</sup>**), 5.34 (s, 2H, **C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>**), 4.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-**), 3.66 – 3.57 (m, 12H, **N<sup>9G</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**), 3.56 – 3.48 (m, 4H, **N<sup>9G</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O-CH<sub>2</sub>-**, **-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>**), 3.40 (m, 2H, **N<sup>9G</sup>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-**), 3.34 (s, 3H, **O-CH<sub>3</sub>**), 1.82 (m, 2H, **N<sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**), 1.53 (m, 2H, **N<sup>9G</sup>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-**), 1.36 (m, 4H, **N<sup>9G</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 153.9, 151.1, 142.3, 125.2, 77.5, 77.3, 77.1, 76.7, 71.9, 71.1, 70.6, 70.5, 70.1, 59.0, 43.6, 29.6, 29.4, 26.3, 25.5.

**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 482.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

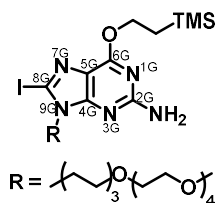


elimina el dioxano. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica en  $CHCl_3/MeOH$ , obteniéndose **G3.4** como una aceite amarillo (3.67 g, 52%).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.55 (s, 1H,  $H^{8G}$ ), 4.85 (s, 2H,  $C^{2G}-NH_2$ ), 4.64 – 4.48 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2Si(CH_3)_3$ ), 4.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $N^{9G}-CH_2-$ ), 3.63 (m, 12H,  $N^{9G}C_6H_{12}OCH_2-(CH_2OCH_2)_3-$ ), 3.57 – 3.48 (m, 4H,  $N^{9G}C_6H_{12}O-CH_2-$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ), 3.41 (m, 2H,  $N^{9G}C_5H_{10}-CH_2-$ ), 3.37, 3.35 (2xs, 3H, O- $CH_3$ ), 1.82 (m, 2H,  $N^{9G}CH_2-CH_2-$ ), 1.54 (m, 2H,  $N^{9G}C_4H_8-CH_2-$ ), 1.34 (s, 4H,  $N^{9G}C_2H_4-(CH_2)_2-$ ), 1.28 – 1.12 (m, 2H,  $-CH_2-Si(CH_3)_3$ ), 0.08 (m, 9H,  $Si-(CH_3)_3$ ).

**$^{13}C$  NMR** (76 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  162.8, 160.7, 155.3, 140.5, 117.1, 100.7, 78.8, 78.6, 78.4, 78.0, 73.3, 72.5, 72.0, 71.95, 71.89, 71.5, 66.1, 60.4, 44.7, 31.2, 30.8, 27.8, 26.9, 19.0, 0.0.

**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 564.4  $[M+Na]^+$ .

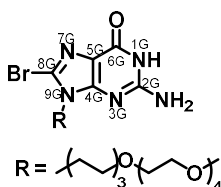


nueva solución de  $I_2$  (129.4 mg, 0.51 mmol) en THF seco (2.5 mL) y se sigue su evolución por cromatografía en capa fina ( $CHCl_3/MeOH$  40:1). Acabada la reacción se neutraliza con  $NH_4Cl_{sat.}$  y se extrae con  $CH_2Cl_2$ . La fase orgánica se lava consecutivamente con  $Na_2S_2O_{3sat.}$ ,  $NaHCO_3$  y salmuera y se seca sobre  $MgSO_4$ . Después de eliminar el disolvente se purifica por columna cromatográfica con una mezcla  $CHCl_3/MeOH$ . (14.6 mg, 13%).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 4.86 (s, 2H,  $C^{2G}-NH_2$ ), 4.60 – 4.47 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2Si(CH_3)_3$ ), 4.07 – 3.94 (m, 2H,  $N^{9G}-CH_2-$ ), 3.69 – 3.59 (m, 12H,  $N^{9G}C_6H_{12}OCH_2-(CH_2OCH_2)_3-$ ), 3.59 – 3.51 (m, 4H,  $N^{9G}C_6H_{12}O-CH_2-$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ), 3.45 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $N^{9G}C_5H_{10}-CH_2-$ ), 3.38 (s, 3H, O- $CH_3$ ), 1.77 (m, 2H,  $N^{9G}CH_2-CH_2-$ ), 1.56 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $N^{9G}C_4H_8-CH_2-$ ), 1.36 (m, 4H,  $N^{9G}C_2H_4-(CH_2)_2-$ ), 1.27 – 1.13 (m, 2H,  $-CH_2-Si(CH_3)_3$ ), 0.08 (s, 9H,  $Si-(CH_3)_3$ ).

**$^{13}C$  NMR** (76 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.4, 160.6, 156.2, 120.0, 98.4, 78.9, 78.6, 78.4, 78.0, 73.4, 72.7, 72.0, 72.0, 71.9, 71.5, 66.4, 60.4, 46.8, 30.9, 27.7, 27.1, 19.1, 0.0.

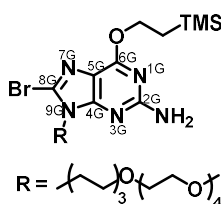
**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 690.3  $[M+Na]^+$ .



**G3.3''**. Sobre una solución de **G3.4** (52 mg, 0.089 mmol) en MeOH, se adicionan 18.8  $\mu\text{L}$  de  $\text{Br}_2$  (0.106 mmol) y 8.7 mg de  $\text{AcONa}$  (0.106 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente. Concluida la reacción se elimina el disolvente en el rotavapor y el crudo se redissuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lava consecutivamente con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtra. El producto **G3.3''** se obtiene directamente sin más purificación (24.5 mg, 53 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  = 11.08 (s, 1H,  $^{1\text{G}}\text{NH}$ ), 6.28 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{-NH}_2$ ), 4.10 - 3.91 (m, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{-CH}_2\text{---}$ ), 3.72 - 3.43 (m, 18H,  $\text{---}(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_4\text{CH}_2\text{---OCH}_3$ ), 3.37 (s, 3H,  $\text{O-CH}_3$ ), 1.86 - 1.26 (m, 8H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{---}(\text{CH}_2)_4\text{---}$ ).

**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 544.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

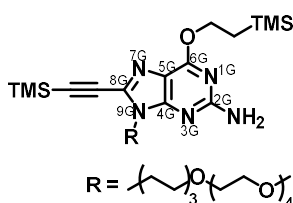


**G3.3**. Se pesan 920 mg de **G3.4** (1.57 mmol) y se disuelven en  $\text{Et}_2\text{O}$  a temperatura ambiente. Se añade poco a poco la NBS recristalizada (307 mg, 1.73 mmol) y se sigue la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina en una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ . A los 30 min la TLC indica que la reacción se ha completado, por lo que se filtra la NBS y se elimina el disolvente a presión reducida. El compuesto deseado se obtiene por purificación en columna cromatográfica del crudo obtenido ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  50:1), como un aceite amarillo (850 mg, 87 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  = 4.87 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{-NH}_2$ ), 4.60 - 4.46 (m, 2H,  $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.04 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{-CH}_2\text{---}$ ), 3.68 - 3.60 (m, 12H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OCH}_2\text{---}(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_3\text{---}$ ), 3.55 (m, 4H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O-CH}_2\text{---}$ ,  $\text{---CH}_2\text{---OCH}_3$ ), 3.43 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_5\text{H}_{10}\text{---CH}_2\text{---}$ ), 3.37 (s, 3H,  $\text{O-CH}_3$ ), 1.86 - 1.70 (m, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ ), 1.62 - 1.46 (m, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_4\text{H}_8\text{---CH}_2\text{---}$ ), 1.46 - 1.27 (m, 4H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_2\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ ), 1.25 - 1.13 (m, 2H,  $\text{---CH}_2\text{---Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07 (s, 9H,  $\text{Si-}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.6, 160.6, 156.2, 126.5, 117.3, 78.9, 78.4, 78.0, 73.3, 72.6, 72.0, 72.0, 71.9, 71.5, 66.4, 60.4, 45.3, 30.9, 30.6, 27.7, 27.0, 19.0, 0.0.

**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 642.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

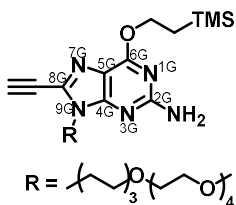


**G3.2**. En un matraz se pesan el compuesto **G3.3** (683 mg, 1.1 mmol), el  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (15.44 mg, 0.022 mmol) y  $\text{CuI}$  (2.09 mg, 0.011 mmol) y se le somete a varios ciclos  $\text{Ar}/\text{vacío}$ . A continuación, se canulan 10 mL de una mezcla  $\text{DMF}/\text{NEt}_3$  (4:1) previamente desoxigenada mediante tres ciclos de "freeze-pump-thaw" y se pone en agitación y a temperatura ambiente bajo una atmósfera de  $\text{Ar}$  durante unos minutos. Por último, se inyecta el TMSA (0.76 mL, 5.5 mmol) y se deja reaccionar a 40  $^\circ\text{C}$ . Consumido todo el reactivo **G3.3** se filtra la solución sobre celita y se eliminan los disolventes a sequedad. El producto **G3.2** se obtiene por columna cromatográfica en  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (40:1) con un 77 % de rendimiento (548 mg).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 4.86 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{-NH}_2$ ), 4.53 – 4.38 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.56 (m, 12H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OCH}_2\text{-(CH}_2\text{OCH}_2\text{)}_3\text{-}$ ), 3.52 – 3.44 (m, 4H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O-CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.35 (m, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_5\text{H}_{10}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.30 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 1.75 (m, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.49 (m, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_4\text{H}_8\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.43 – 1.20 (m, 4H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_2\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ ), 1.20 – 1.07 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.19 (s, 9H, Si-( $\text{CH}_3$ )), -0.00 (s, 9H, Si-( $\text{CH}_3$ )).

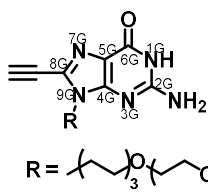
**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.5, 160.0, 153.4, 133.2, 115.6, 101.1, 93.9, 72.0, 71.3, 70.7, 70.6, 70.2, 65.0, 59.1, 43.3, 29.6, 29.5, 26.5, 25.7, 17.6, -0.4, -1.3.

**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 660.4  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**G3.1.** Sobre una solución de **G3.2** (110 mg, 0.17 mmol) en MeOH se añade un exceso de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (707 mg, 0.51 mmol). Tras 15 min en agitación a temperatura ambiente, la TLC indica que se ha consumido todo el producto de partida. El compuesto **G3.1** se obtiene tras filtrar el  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en papel de filtro y eliminar el MeOH por evaporación a presión reducida, sin más purificación (91 mg, 95 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 4.93 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{-NH}_2$ ), 4.62 – 4.46 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.72 – 3.59 (m, 12H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OCH}_2\text{-(CH}_2\text{OCH}_2\text{)}_3\text{-}$ ), 3.58 – 3.53 (m, 4H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O-CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.48 – 3.40 (m, 3H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_5\text{H}_{10}\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.37 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 1.91 – 1.77 (m, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.60 – 1.48 (m, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_4\text{H}_8\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.37 – 1.33 (m, 4H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_2\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ ), 1.20-1.07 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08, 0.06 (2xs, 9H, Si-( $\text{CH}_3$ )).

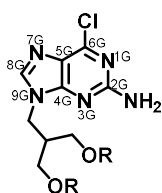


**G3.** En un matraz se pesa el producto **G3.1** (0.1692 mmoles, 107.9 g) y se disuelve en THF (5 mL). Sobre esta disolución se adiciona el TBAF, previamente disuelto en 4 mL de THF, dejando reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 3h. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente en el rotavapor y se purifica el crudo por cromatografía de columna automática (combiflash) en  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  como eluyente. Se obtienen 44.5 mg del producto **G3** (58 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm) = 10.69 (s, 1H,  $\text{N}^{1\text{G}}\text{-H}$ ), 6.61 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{-NH}_2$ ), 4.70 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.53 – 3.46 (m, 12H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OCH}_2\text{-(CH}_2\text{OCH}_2\text{)}_3\text{-}$ ), 3.47 – 3.39 (m, 4H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O-CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.35 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_5\text{H}_{10}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.23 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 1.71 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.45 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_4\text{H}_8\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.37 – 1.19 (m, 4H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{C}_2\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ ).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 156.2, 154.2, 150.9, 129.1, 116.6, 84.8, 79.1, 73.6, 71.2, 70.1, 69.7, 69.5, 69.4, 58.0, 45.6, 42.6, 29.0, 28.9, 25.7, 25.1.

**MS (MALDI):**  $m/z$  = 488.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

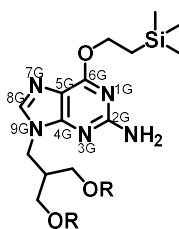


**G4.5.** En un matraz se pesan 747 mg de 2-amino-6-cloropurina comercial (4.42 mmol) y 733 mg de  $K_2CO_3$  (5.31 mmol) y se añade DMF<sub>anh</sub> (30 mL). La cadena **10** (3.4 g, 5.31 mmol) se disuelve en 5 mL de DMF anhidra antes de canularlo sobre la solución de la guanina comercial, previamente calentada a 40 °C. Se sigue la reacción por TLC y una vez concluida se filtra el carbonato potásico, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el aceite resultante en cromatografía de columna usando  $CHCl_3/MeOH$  (60:1) como eluyente. El producto **G4.5** se obtiene como un aceite incoloro y transparente con un 78 % de rendimiento (2.19 g).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.92 (s, 1H,  $H^{8G}$ ), 5.39 (s, 2H,  $C^{2G}-NH_2$ ), 4.25 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H,  $N^{9G}-CH_2-$ ), 3.71 – 3.62 (m, 24H,  $-(OCH_2CH_2)_3 \cdot OCH_2CH_2OCH_3$ ), 3.60 - 3.51 (m, 8H,  $O-CH_2CH_2-OCH_3$ ), 3.39, 3.37 (2xs, 6H,  $O-CH_3$ ), 3.37 – 3.35 (m, 4H,  $N^{9G}CH_2CH-(CH_2)-$ ), 2.48 – 2.45 (m, 1H,  $N^{9G}CH_2-CH-$ ).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.5, 154.2, 150.8, 143.9, 124.7, 77.6, 77.2, 76.8, 71.9, 71.8, 70.64, 70.59, 70.54, 70.51, 70.4, 70.3, 69.2, 59.0, 42.1, 39.6.

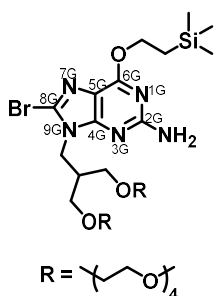
**MS (MALDI-TOF):**  $m/z$  = 660  $[M+Na]^+$ .



**G4.4.** Sobre una solución de NaH (235 g, 5.87 mmol) en dioxano seco, se añaden 0.84 mL de trimetilsililetanol (5.87 mmol) y se pone a reflujo. Alcanzado éste se deja enfriar a temperatura ambiente, se añade el compuesto **G4.5** (1.87 g, 2.94 mmol) cuidadosamente y de nuevo se calienta a reflujo siguiendo la reacción por TLC hasta que se completa. Se filtra el NaH, se añade MeOH para neutralizar lo que quede disuelto en la mezcla de reacción y se elimina el disolvente *in vacum*. Por último, se obtiene el producto **G4.4** en forma de aceite (950 mg, 45%) tras purificar el crudo obtenido tras eliminar el disolvente por columna cromatográfica, usando como eluyente  $CHCl_3$ /Acetona (5:1).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.68 (s, 1H,  $H^{8G}$ ), 4.98 (s, 2H,  $C^{2G}-NH_2$ ), 4.65 – 4.46 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2SiMe_3$ ), 4.17 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $N^{9G}-CH_2-$ ), 3.71 – 3.59 (m, 24H,  $-(OCH_2CH_2)_3 \cdot OCH_2CH_2OCH_3$ ), 3.58 – 3.53 (m, 8H,  $O-CH_2CH_2-OCH_3$ ), 3.35 (s, 6H,  $O-CH_3$ ), 2.50 – 2.47 (m, 1H,  $N^{9G}CH_2-CH-$ ), 1.32 – 1.12 (m, 2H,  $-CH_2-SiMe_3$ ), 0.08 (s, 9H,  $Si-(CH_3)_3$ ).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  162.7, 160.9, 155.5, 141.9, 117.2, 116.7, 78.9, 78.5, 78.0, 73.3, 72.0, 71.9, 71.85, 71.77, 70.5, 66.0, 60.4, 43.1, 41.1, 18.9, 0.0.

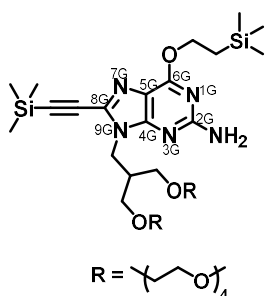


**G4.3.** En un matraz provisto con un agitador magnético se pesan 770 mg de **G4.4** (1.07 mmol) y se disuelven en Et<sub>2</sub>O a temperatura ambiente. Se añade poco a poco la NBS recristalizada (209 mg, 1.18 mmol) y se sigue la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina en una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH. La reacción se completa tras 4 h, se filtra la NBS y se elimina el disolvente a presión reducida. El compuesto deseado se obtiene por purificación en columna cromatográfica del crudo obtenido (CHCl<sub>3</sub>/Acetona 5:1), como un aceite amarillo (759 mg, 89 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 5.16, 5.14 (2xs, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.58 – 4.41 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 4.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.68 – 3.57 (m, 24H, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.57 – 3.46 (m, 8H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.46, 3.40 (2xd, *J* = 5.3 Hz, 4H, N<sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>CH-(CH<sub>2</sub>)-), 3.36, 3.34 (2xs, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 2.52 – 2.50 (m, 1H, N<sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>-CH-), 1.29 – 1.10 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-SiMe<sub>3</sub>), 0.16 – 0.07 (m, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5, 160.8, 156.6, 126.7, 117.0, 78.9, 78.7, 78.5, 78.01, 73.3, 72.10, 72.06, 72.00, 71.97, 71.9, 70.9, 66.3, 60.4, 44.7, 40.9, 32.3, 19.0, 0.0.

**MS (FAB)** *m/z*: 798.0 [M+H]<sup>+</sup>.



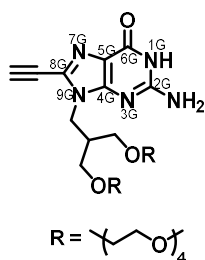
**G4.2.** Se pesan en un matraz el compuesto **G4.3** (554 mg, 0.69 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0.014 mmol) y CuI (1.33 mg, 0.007 mmol) y se somete a varios ciclos Ar/vacío. A continuación, se canulan una mezcla DMF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente desoxigenada mediante tres ciclos de “freeze-pump-thaw” y se pone en agitación y a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar durante unos minutos. Por último, se inyecta el TMSA (490 μL, 3.47mmol) y se deja reaccionar. Consumido todo el reactivo **G4.3** se filtra la solución sobre celita y se

eliminan los disolventes a sequedad y se columna el crudo con un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/Acetona partiendo de una proporción 4:1 (362 mg, 65 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 5.15 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.60 – 4.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 4.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.69 – 3.57 (m, 24H, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.58 – 3.49 (m, 8H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H, N<sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>CH-(CH<sub>2</sub>)-), 3.37 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 2.64 – 2.49 (m, 1H, N<sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>-CH-), 1.26 – 1.12 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-SiMe<sub>3</sub>), 0.26 (s, 9H C≡CSi-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 9H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.7, 161.7, 155.1, 134.5, 116.5, 102.7, 95.2, 79.0, 78.7, 78.5, 78.1, 73.3, 72.03, 72.00, 71.97, 71.9, 71.8, 71.2, 66.2, 60.3, 44.3, 41.1, 18.9, 0.9, -0.0.

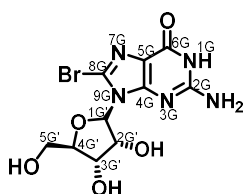
**MS (FAB)** *m/z*: 816.3 [M+H]<sup>+</sup>.



**G4.** Se disuelve el compuesto **G4.2** (230 mg, 0.28 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Sobre esta solución a temperatura ambiente y en continua agitación se gotea el ácido fórmico y se sigue la reacción por TLC hasta que se consume todo el producto de partida **G4.2**. Se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  hasta neutralizar la mezcla de reacción y se elimina el disolvente a sequedad. El compuesto final **G4** se obtiene por purificación en columna cromatográfica de sílice en una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (68.5 mg, 38 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 9.94 (s, 1H,  $\text{N}^{1\text{G}}\text{-H}$ ), 6.30 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{-NH}_2$ ), 4.23 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.78 – 3.31 (m, 42H,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$ ,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{CH}-(\text{CH}_2)\text{-}$ ,  $\text{O-CH}_3$ ), 2.48 – 2.32 (m, 1H,  $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{-CH-}$ ).

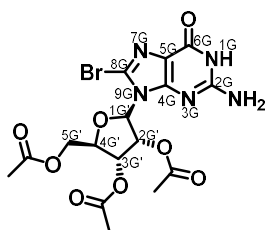
**MS (FAB)**  $m/z$ : 644.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**G5.4.** Se solubilizan 16.67 g de guanosina comercial (58.8 mmoles) en 510 mL de una mezcla de  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1). Sobre esta disolución se adiciona, en tres fracciones espaciadas cada media hora, NBS (64.7 mmoles, 11.53 g) dando lugar a una disolución naranja. La reacción finaliza una hora después de haber añadido la última fracción de NBS. El crudo se filtra y lava primero con abundante agua, y seguidamente con acetona. Se obtienen 8.51 g de un sólido blanco (40%).

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm) = 10.81 (s, 1H,  $\text{N}^{1\text{G}}\text{-H}$ ), 6.49 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{-NH}_2$ ), 5.69 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{1\text{G}'}$ ), 5.44 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{2\text{G}'}$ ), 5.08 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{3\text{G}'}$ ), 5.05-4.97 (m, 1H,  $\text{C}^{3\text{G}'}\text{-OH}$ ), 4.95-4.86 (m, 1H,  $\text{H}^{4\text{G}'}$ ), 4.14 (s, 1H,  $\text{C}^{2\text{G}'}\text{-OH}$ ), 3.90-3.82 (m, 1H,  $\text{C}^{5\text{G}'}\text{-OH}$ ), 3.66 (dt,  $J$  = 11.0, 5.0 Hz, 1H,  $\text{CH}^{5\text{G}'}$ ), 3.52 (dt,  $J$  = 12.0, 6.0 Hz, 1H,  $\text{CH}^{5\text{G}'}$ ).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 155.4, 153.4, 121.1, 89.6, 85.8, 70.5, 70.2, 62.0.

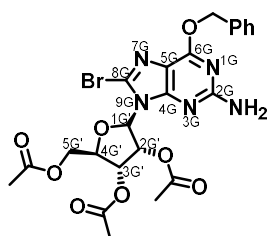


**G5.3.** Se realizan ciclos de vacío/Ar a un matraz con el compuesto **G5.4** (23.5 mmoles, 8.51 g) y DMPA (4.7 mmoles, 0.68 g), y seguidamente se disuelven en DMF anhidro. La solución se mete en un baño de hielo, se adiciona  $\text{NEt}_3$  (70.5 mmoles, 8 mL) y se gotea anhídrido acético (70.5 mmoles, 6.65 mL). La reacción se deja a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras comprobar que la reacción ha concluido por TLC, la

mezcla se lleva a sequedad y el crudo se purifica por columna cromatográfica con  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (100:1) como eluyente, dando lugar a 10.24 g (89 %) de un sólido blanco (**G5.3**).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 11.92 (s, 1H,  $\text{N}^{1\text{G}}\text{-H}$ ), 6.41 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}\text{-NH}_2$ ), 6.27 (dd,  $J$  = 5.5, 4.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{1\text{G}'}$ ), 6.03 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H,  $\text{H}^{2\text{G}'}$ ), 5.97 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H,  $\text{H}^{3\text{G}'}$ ), 4.50 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H,  $\text{H}^{4\text{G}'}$ ), 4.40 – 4.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2^{5\text{G}'}$ ), 2.14 (s, 6H,  $^{2\text{G}',3\text{G}'}\text{CHOCO-CH}_3$ ), 2.04 (s, 3H,  $^{5\text{G}'}\text{CH}_2\text{OCO-CH}_3$ ).

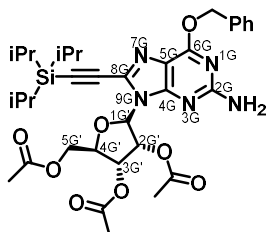
**$^{13}\text{C}$  RMN** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.9, 169.6, 169.6, 157.8, 153.8, 152.5, 121.6, 117.8, 88.4, 79.8, 72.3, 70.5, 62.9, 23.0, 21.0, 20.8, 20.7, 20.6.



**G5.2.** En un matraz de 250 mL provisto de un agitador magnético se pesan el compuesto **G5.3** (12.8 mmoles, 6.24 g) y PPh<sub>3</sub> (25.6 mmoles, 6.7 g), se le realizan varios ciclos de Ar/vacío y se disuelven en dioxano anhidro. A continuación, se añade lentamente alcohol bencílico (25.6 mmoles, 2.65 mL) y, por último, poco a poco, DEAD (25.6 mmoles, 4.46 g). La reacción finaliza transcurridos 30 min. El crudo obtenido se rota hasta sequedad, dando un aceite naranja.

La mezcla se disuelve en Et<sub>2</sub>O y se mete en el congelador durante toda la noche. Al día siguiente aparece un precipitado naranja, que se filtra y lava con Et<sub>2</sub>O frío. Las aguas madres se rotan hasta sequedad y el aceite obtenido se columna usando una mezcla tolueno/acetona (4:1) como eluyente. El compuesto **G5.2** se obtiene como un aceite naranja de 4.144 g (56 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.38-7.35 (m, 2H, -Ph), 7.25-7.18 (m, 3H, -Ph), 6.32(dd, *J* = 5.6, 3.9 Hz, 1H, H<sup>1G'</sup>), 6.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2G'</sup>), 6.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H<sup>4G'</sup>), 5.53 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ph), 5.11 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.59-4.47 (m, 1H, H<sup>3G'</sup>), 4.47 – 4.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>5G'</sup>), 2.16, 2.14 (2xs, 6H, <sup>2G',3G'</sup>CHOCO-CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, <sup>5G'</sup>CH<sub>2</sub>OCO-CH<sub>3</sub>).

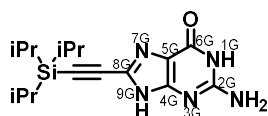


**G5.1.** En un matraz se pesan el compuesto **G5.2** (1.12 mmoles, 0.65 g), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.022 mmoles, 16 mg) y CuI (0.011 mmoles, 2.1 mg) y se les somete a varios ciclos de Vacío/Ar. Se disuelve en 20 mL de una mezcla de THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente desgasificada mediante “freeze-pump-thaw”. A continuación, se adiciona (triisopropilsilil) acetileno (TIPSA) y se deja en agitación toda la noche a 40 °C. Una vez comprobado que se ha consumido todo el

reactivo **G5.2** por TLC, se filtra sobre celita y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida. Por último, se purifica el crudo de reacción por columna cromatográfica usando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (100:1) como eluyente y obteniendo el compuesto **G5.1** (81 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, -Ph), 7.26 – 7.17 (m, 3H, -Ph), 6.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sup>1G'</sup>), 6.12 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H<sup>2G'</sup>), 5.89 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H<sup>4G'</sup>), 5.42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ph), 5.06 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.50 – 4.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>5G'</sup>), 4.33 – 4.32 (m, 1H, H<sup>3G'</sup>), 2.02 (s, 3H, <sup>5G'</sup>CH<sub>2</sub>OCO-CH<sub>3</sub>), 1.96, 1.94 (2xs, 6H, <sup>2G',3G'</sup>CHOCO-CH<sub>3</sub>), 1.07 – 1.05 (m, 21H, Si-(<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 170.8, 169.4, 169.1, 161.1, 159.7, 152.7, 136.1, 133.1, 128.3, 128.3, 128.0, 115.6, 99.6, 94.4, 87.1, 79.8, 72.0, 71.0, 68.1, 63.2, 20.6, 20.4, 20.2, 18.5, 11.1.

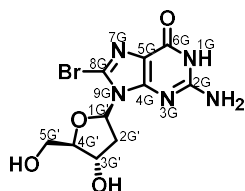


**G5.** Disolvemos 0.45 mmol (306.9 mg) de **G5.1** en 100 mL de THF, 25 mL de H<sub>2</sub>O y 25 mL de TFA. Calentamos a 60°C y dejamos overnight. La TLC muestra el consumo total de **G5.1** y la aparición del producto desprotegido. Se extrae

con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con H<sub>2</sub>O (2 veces) y salmuera. Se rota a sequedad y se purifica por columna en CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:1 hasta 20:1. Se obtiene 120.3 mg de producto final (81 %).



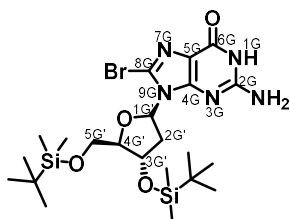
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 12.91 (s, 1H, **NH<sup>1G</sup>**), 10.82 – 10.53 (m, 1H, **NH<sup>9G</sup>**), 6.46 (s, 2H, **C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>**), 1.12, 1.10 (2xs, 21H, -Si(*i*Pr)<sub>3</sub>).



**G6.4.**<sup>120</sup> Siguiendo el procedimiento indicado en la bibliografía, se suspenden 20 g (73 mmoles) de desoxiguanosina comercial en 1,25 L de una mezcla H<sub>2</sub>O/MeCN (1:4). Se adiciona paulatinamente 19,98 g de NBS (a lo largo de 1 hora) hasta pasar de una suspensión amarillenta a la aparición de un sólido blanco. Se deja a temperatura ambiente y en continua agitación durante 30

minutos más tras completar la adición de NBS y se filtra bajo vacío, lavando posteriormente el sólido con acetona fría. El derivado bromado se obtiene con un buen rendimiento (24.08 g, 95 %).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)= 10.80 (s, 1H, **N<sup>1G</sup>-H**), 6.50 (s, 2H, **C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>**), 6.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **CH<sup>1G</sup>**), 5.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub><sup>3G'</sup>-OH**), 4.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub><sup>5G'</sup>-OH**), 4.47 – 4.32 (m, 1H, **CH<sup>4G</sup>**), 3.88 – 3.77 (m, 1H, **CH<sup>3G'</sup>**), 3.63 (dt, *J* = 11.1, 5.5 Hz, 1H, **CH<sup>5G'</sup>-H**), 3.50 (dt, *J* = 11.8, 6.1 Hz, 1H, **CH<sup>5G'</sup>-H**), 3.18 – 3.16 (m, 1H, **CH<sup>2G'</sup>**), 2.12-2.11 (m, 1H, **CH<sup>2G'</sup>**).



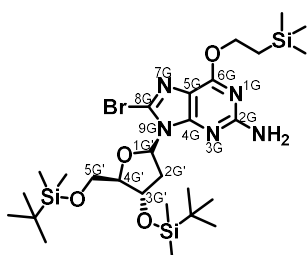
**G6.3.**<sup>121</sup> La obtención de **G6.3** se consiguió siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía. En la mínima cantidad de DMF anhidra se disuelven **G6.4** (24.08 g, 69.6 mmoles) e imidazol (28,71 g, 417 mmol). Sobre esta disolución se adicionan 26.68 g de cloruro de tercbutildimetilsilano (191 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche.

Concluida la reacción se rota la DMF y se añade una solución saturada de bicarbonato. Como resultado aparece un precipitado blanco que es filtrado a vacío y lavado con agua y etanol sucesivamente. El producto **G6.3** se obtiene tras sonicar con acetonitrilo y filtrar (95 %, 38.04 g).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)= 10.83 (s, 1H, **N<sup>1G</sup>-H**), 6.43 (s, 2H, **C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>**), 6.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, **CH<sup>1G</sup>**), 4.68 – 4.52 (m, 1H, **CH<sup>4G</sup>**), 3.81 – 3.70 (m, 2H, **CH<sub>2</sub><sup>5G'</sup>**), 3.70 – 3.58 (m, 1H, **CH<sup>3G'</sup>**), 3.41 – 3.36 (m, 1H, **CH<sup>2G'</sup>**), 2.17 – 2.13 (m, 1H, **CH<sup>2G'</sup>**), 0.89 (s, 9H, **C<sup>3G'</sup>OSi-<sup>t</sup>Bu**), 0.82 (s, 9H, **C<sup>5G'</sup>OSi-<sup>t</sup>Bu**), 0.11 (s, 6H, **C<sup>3G'</sup>OSi-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), -0.00, -0.04 (2xs, 6H, **C<sup>5G'</sup>OSi-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**).

<sup>120</sup> M. Münzel, C. Szeibert, A. F. Glas, D. Globisch; T. Carell. *J.Am.Chem.Soc.* **2011**, *133*, 5186.

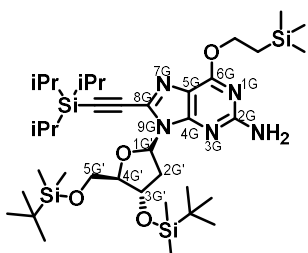
<sup>121</sup> M. M. L. Nieuwenhuizen; T. F. A. de Greef; R. L. J. van der Bruggen; J. M. J. Paulusse; W. P. J. Appel, M. M. J. Smulders; R. P. Sijbesma; E. W. Meijer *Chem. Eur. J.*, **2012**, *15*, 245.



**G6.2.**<sup>122</sup> A través de la modificación de un procedimiento de la bibliografía se llegó al aislamiento de **G6.2**. A un un matraz con **G6.3** (15.36 g, 26.7 mmol) y PPh<sub>3</sub> (10.5 g, 40 mmol) se le hacen varios ciclos vacío/Ar para conseguir una atmósfera inerte. Seguidamente se adiciona 7 mL de dioxano anhidro por cada mmol de **G6.3**, de modo que queda parte de la mezcla disuelto y parte en suspensión, y se calienta

hasta alcanzar 50 °C bajo atmósfera inerte. Alcanzada dicha temperatura se deja enfriar y se añaden 7.35 mL de DIAD (37.4 mmol) y se gotea el trimetilsililetanol (6.1 mL, 43 mmol). Se deja a temperatura ambiente y en agitación hasta que se comprueba a través de TLC en CHCl<sub>3</sub>/MeOH que la reacción ha finalizado. Se rota a vacío hasta sequedad, se añade éter al crudo de reacción y se sonica. Se filtra el precipitado blanco que aparece y tras lavarlo con éter frío se columna. El producto deseado se obtiene por purificación en columna de sílica usando como eluyente mezclas Ciclohexano/AcOEt 20:1 (10.74 g, 58 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 6.34 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 6.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH<sup>1G</sup>), 4.67 (m, 1H, CH<sup>4G</sup>), 4.48 (dd, *J* = 8.9, 7.2 Hz, -CH<sub>2</sub><sup>5G</sup>), 3.79 – 3.75 (m, 2H, O<sup>6G</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.62 (dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H, CH<sup>3G</sup>), 3.53 (td, *J* = 13.1, 12.5 Hz, 1H, CH<sup>2G</sup>), 2.20 – 2.18 (m, 1H, CH<sup>2G</sup>), 1.15 – 1.09 (m, 2H, O<sup>6G</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, C<sup>3G</sup>OSi-*t*Bu), 0.79 (s, 9H C<sup>5G</sup>OSi-*t*Bu), 0.12 (s, 6H, C<sup>3G</sup>OSi-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.06 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0.07 (s, 3H, C<sup>5G</sup>OSi-(CH<sub>3</sub>)), -0.04 (s, 3H, C<sup>5G</sup>OSi-(CH<sub>3</sub>)).



**G6.1.** Partiendo de **G6.2** se lleva a cabo una reacción tipo de Sonogashira para la obtención de **G6.1**. Para ello se pesa en un matraz **G6.2** (10.74 g, 15.4 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (216 mg, 0.31 mmol) y CuI (29 mg, 0.154 mmol) y tras varios ciclos Ar/vacío se disuelven en 160 mL de una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente sometida a *Freeze-pump-thaw*. Se deja reaccionando bajo atmósfera inerte a 40 °C durante 18 horas, tras lo

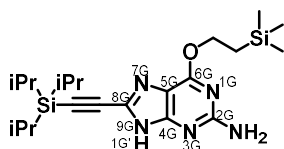
que se filtra sobre celita el crudo de reacción y se evapora el disolvente al rotavapor. El producto de acoplamiento se aísla tras purificar por cromatografía en columna el crudo usando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1). (25 %, 26.7 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 6.50 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 6.40 – 6.28 (m, 1H, CH<sup>1G</sup>), 4.58 – 4.39 (m, 3H, CH<sup>4G</sup>, -CH<sub>2</sub><sup>5G</sup>), 3.86 – 3.52 (m, 4H, O<sup>6G</sup>-CH<sub>2</sub> CH<sup>3G</sup>, CH<sup>2G</sup>), 2.17 – 1.97 (m, 1H, CH<sup>2G</sup>), 1.17 – 1.05 (m, 20H, O<sup>6G</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, -Si(*i*Pr)<sub>3</sub>), 0.84 (s, 9H, C<sup>3G</sup>OSi-*t*Bu), 0.27 (s, 9H, C<sup>5G</sup>OSi-*t*Bu), 0.11 (s, 6H, C<sup>3G</sup>OSi-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.06 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.00 (s, 6H, C<sup>5G</sup>OSi-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 161.6, 159.6, 153.1, 133.5, 116.5, 101.9, 93.5, 87.8, 85.2, 77.4, 73.3, 65.1, 63.5, 36.7, 30.5, 26.1, 25.9, 18.6, 18.1, 17.7, 0.2, -0.4, -1.3, -4.5, -5.1, -5.2.

<sup>122</sup> A. Dumas; N. W. Luedtke *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 18004.

**MS (MALDI-TOF):**  $m/z = 714.4 [M+Na]^+$ .

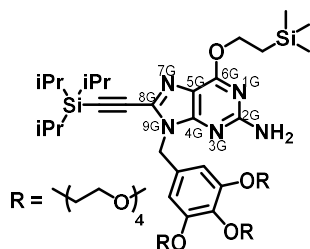


**G6.** El compuesto **G6** se consiguió disolviendo 456.5 mg de **G6.1** (0.59 mmol) en 20.54 mL de MeOH y goteando sobre la solución HCl 6 % (1 mL). La TLC en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (50:1) muestra la finalización de la reacción de forma casi instantánea. Se añade NaHCO<sub>3sat.</sub> a la mezcla de reacción

y se extrae con CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica se lava a su vez con salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y rota a sequedad. El producto final se obtiene por purificación en columna de sílicagel y usando un gradiente CHCl<sub>3</sub>/MeOH como fase móvil. (103 mg, 63 %).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 14.03 (s, 1H, **NH<sup>1G</sup>**), 5.01 (s, 2H, **C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>**), 4.57 (m, 2H, **O<sup>6G</sup>-CH<sub>2</sub>**), 1.23 (m, 2H, **O<sup>6G</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.12 (s, 18H, , -Si(**iPr**)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 9H, Si-**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**).

**<sup>13</sup>C RMN** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.7, 159.4, 153.5, 131.5, 116.4, 97.5, 95.2, 65.5, 18.7, 17.8, 11.4, -1.3.



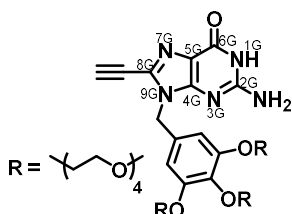
**G7.1.** En un matraz provisto de un agitador magnético se pesan 130 mg (0.3 mmol) del derivado de guanina **G6** y 50 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.362 mmol). Se realizan ciclos vacío/Ar y se canulan 2 mL de DMF anhidra. Se calienta la mezcla en continua agitación a 50 °C y se añaden 280 mg del compuesto **W6'** (0.362 mmol) previamente sintetizado, manteniendo siempre la atmósfera inerte. Finalizada la reacción se filtra el exceso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se

elimina el disolvente a sequedad. La purificación por columna con CHCl<sub>3</sub>/MeOH del crudo da como resultado el aislamiento de 241 mg de producto deseado (70 %).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)= 6.36 (s, 2H, Ar-**H**), 5.41 (s, 2H, **N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>**), 4.84 (s, 2H, **C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>**), 4.54 – 4.39 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>**), 4.06, 4.02 (2xt,  $J = 5.1$  Hz, 6H, ArO-**CH<sub>2</sub>**-), 3.77, 3.73 (2xt,  $J = 5.1$  Hz, 6H, Ar-OCH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-), 3.70 – 3.56 (m, 30H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.55, 3.51 (2xd,  $J = 5.8, 3.4$  Hz, 6H, **CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>**), 3.36 (s, 9H, O-**CH<sub>3</sub>**), 1.16 – 0.99 (m, 27H, Si-**(<sup>i</sup>Pr)**<sub>3</sub>), 0.05 (s, 9H, Si-**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.42, 159.97, 157.43, 152.95, 138.28, 132.19, 107.87, 106.59, 101.26, 95.01, 77.36, 72.46, 72.07, 65.03, 59.14, 49.97, 18.69, 17.94, 11.24, -1.30.

**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 1162.6 [M+Na]<sup>+</sup>.



**G7.** Se disuelven en 1 mL de THF 50 mg de **G7.1** (0.044 mmol) y sobre él se gotean 27.66 mg de TBAF (0.088 mmol) disueltos en 0.5 mL de THF. Tras 1 hora a temperatura ambiente y agitación continua la TLC en CHCl<sub>3</sub>/MeOH indica la finalización de la desprotección. Tras rotar el crudo a sequedad el producto **G7** es aislado por cromatografía de columna usando CHCl<sub>3</sub>/MeOH

(20:1) como fase móvil. (27 mg, 70%).

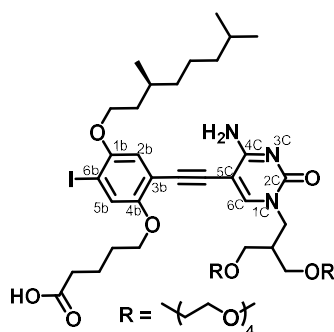
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 6.69 (s, 2H, Ar-**H**), 6.36 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2H, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-), 4.09 (m, 7H, ArO-CH<sub>2</sub>-, C≡CH), 3.75 (dt, *J* = 15.0, 5.8 Hz, 6H, ArOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.71 – 3.55 (m, 30H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.55 – 3.47 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 9H, O-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8, 153.9, 152.2, 151.2, 138.0, 130.9, 129.9, 116.8, 107.9, 82.6, 76.94 73.2, 71.9, 71.6, 71.5, 70.4, 70.3, 70.23, 70.19, 70.15, 70.13, 70.11, 70.0, 69.1, 68.4, 58.63, 58.58, 46.5, 29.2, 25.2.

**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 906.4301 [M+Na]<sup>+</sup>.

## -MONÓMEROS

Todos los **BCn** se prepararon según el procedimiento estándar para la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre la base pirimidínica correspondiente **Cn** y el bloque **Bn**. Para la obtención del monómero final se realizó una segunda reacción de Sonogashira entre **BCn** y la base púrica **Gn** en cada caso.



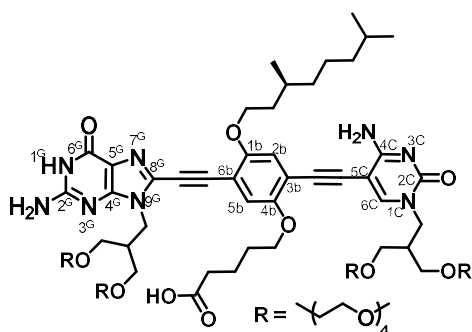
**BC8.** En un matraz se pesan el bloque **B7** (496 mg, 0.825 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mg, 3.5·10<sup>-3</sup> mmol) y CuI (0.35 mg, 1.75·10<sup>-4</sup> mmol) y se les hace atmósfera inerte a través de varios ciclos vacío/Ar. A continuación, se disuelven canulando 5 mL de una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente desgasificado por *Freeze-Pump-Thaw*. Sobre esta disolución se gotean 83 mg (0.137 mmol) de **C4** disueltos a su vez en la misma mezcla THF/NEt<sub>3</sub> y se deja reacción a temperatura ambiente y en continua agitación. Una vez comprobada su finalización por TLC en

CHCl<sub>3</sub>/MeOH, el crudo de reacción se filtra sobre celita, se lava con THF y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto **BC8** se obtiene con un 68% de rendimiento (100 mg) como un aceite amarillo tras purificarlo por columna cromatográfica de silicagel con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (68 %).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 8.16 (s, 1H, H<sup>6C</sup>), 7.27 – 7.17 (m, 1H, H<sup>5b</sup>), 6.79 (s, 1H, H<sup>2b</sup>), 5.94 (s, 2H, C<sup>4C</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.35 – 4.29 (m, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 4H, C<sup>1b</sup>O-CH<sub>2</sub>, C<sup>4b</sup>O-CH<sub>2</sub>), 3.68 – 3.38 (m, 36H, N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.31, 3.29 (2xs, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 2.41 – 2.29 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>-COOH, N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-CH-), 1.65 – 1.49 (m, 10H, C<sup>1b</sup>OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH-), 1.32 – 1.00 (m, 4H, C<sup>4b</sup>OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.89 (m, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.79 (m, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3, 163.6, 163.2, 162.9, 160.7, 157.5, 152.9, 150.6, 121.8, 113.8, 111.6, 95.2, 93.0, 92.5, 86.6, 85.7, 79.8, 76.2, 75.3, 70.9, 70.8, 69.6, 69.6, 69.5, 69.47, 69.44, 69.42, 69.3, 68.6, 68.3, 66.9, 64.8, 64.7, 58.0, 45.2, 38.4, 38.4, 38.2, 38.1, 36.2, 35.3, 32.8, 29.9, 28.9, 27.6, 27.0, 26.9, 23.6, 21.7, 21.6, 20.6, 18.7, 7.6.

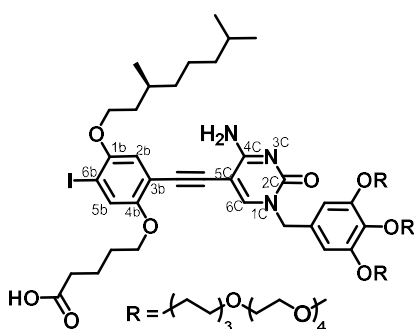
**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 1100.5 [M+Na]<sup>+</sup>.



**GC8.** En un matraz se disuelven **BC8** (0.0466 mmol, 50.2 mg),  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.022 eq) y  $\text{CuI}$  (0.011 eq) en una mezcla DMF/ $\text{NEt}_3$  (4:1) previamente desoxigenada. Seguidamente, se adicionan a lo largo de 1 hora, 20 mg de **G4** (0.0311 mmol) disueltos en 2 mL de la misma mezcla de disolventes. Se calienta a 40°C y tras consumir toda la **G4** de partida se filtra sobre celita y se elimina el disolvente al rotavapor. El

monómero **GC8** se obtiene con un rendimiento de 77 % (39mg) tras purificarlo por columna cromatográfica en un gradiente de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ .

**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 1615.8



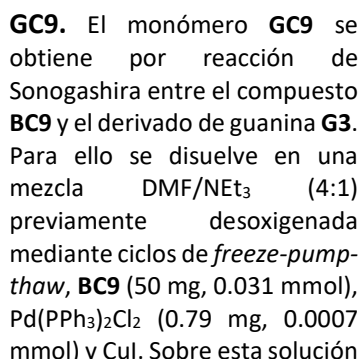
**BC9.** Se disuelven 429 mg de **B7** (0.696 mmol), 2.15 mg de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.003 mmol) y  $\text{CuI}$  (0.28 mg, 0.00015 mmol) en THF/ $\text{NEt}_3$  (4:1) previamente desoxigenada y tras hacerles varios ciclos Ar/vacío, consiguiendo así una atmósfera inerte. La disolución se calienta a 40 °C y, en continua agitación, se gotean 120 mg de **C5** (0.39 mmol) previamente disuelta en la misma mezcla THF/ $\text{NEt}_3$  (4:1). Tras varias horas la reacción finaliza y el crudo es filtrado sobre celita y

eliminado el disolvente al rotavapor. Finalmente, se columna el crudo en silica gel usando un gradiente de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , obteniéndose el producto **BC9** como un aceite amarillo con un 37% de rendimiento (50 mg).

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)= 11.59 (s, 1H,  $\text{COO-H}$ ), 7.41 (s, 1H,  $\text{H}^{6\text{C}}$ ), 6.81 (s, 1H,  $\text{H}^{5\text{b}}$ ), 6.76 (s, 1H,  $\text{H}^{2\text{b}}$ ), 6.50 (s, 2H, Ar-H), 6.17 (s, 1H,  $\text{C}^{4\text{C}}\text{-NH-H}$ ), 4.88 (s, 2H,  $\text{N}^{1\text{C}}\text{-CH}_2$ ), 4.03 - 3.88 (m, 12H,  $\text{C}^{1\text{b}}\text{O-CH}_2$ ,  $\text{C}^{4\text{b}}\text{O-CH}_2$ ,  $\text{ArO-CH}_2$ ), 3.79 - 3.51 (m, 42H,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3$ ), 3.45 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{ArO}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_2$ ), 3.37 (s, 9H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.46-2.38 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ), 1.92 - 1.52 (m, 22H,  $\text{C}^{4\text{b}}\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{O}^{1\text{b}}\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $-\text{*CH-(CH}_2)_3\text{-CH-(CH}_3)_2$ ,  $\text{ArOCH}_2\text{-(CH}_2)_4$ ), 0.98 - 0.88 (m, 3H,  $\text{*CH-CH}_3$ ), 0.85 (t,  $J = 5.1$  Hz, 6H,  $\text{CH-(CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.2, 160.2, 160.0, 153.6, 152.8, 152.5, 150.6, 144.9, 137.3, 129.3, 123.3, 121.7, 113.6, 110.8, 106.4, 91.9, 90.4, 87.0, 76.2, 72.2, 70.8, 70.4, 70.3, 69.5, 69.5, 69.44, 69.38, 69.0, 68.5, 68.2, 66.9, 57.9, 51.7, 44.8, 38.1, 36.0, 35.1, 32.7, 29.8, 29.2, 28.8, 28.6, 28.5, 28.3, 27.4, 26.8, 24.92, 24.90, 24.86, 24.8, 23.6, 21.6, 21.5, 20.4, 18.6, 7.6.

**MS (MALDI-TOF)**  $m/z$ : 1640.8  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



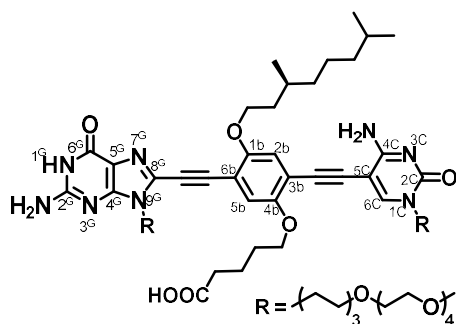
Como se indica al final del *Apartado 2.2.3* el producto puro no se llegó a solubilizar en ninguno de los casos (disolvente o mezcla de éstos). Por lo tanto, fue imposible la obtención de RMN de protón o carbono de suficiente calidad.

consumir toda la **C6**. El crudo de reacción se filtra sobre celita lavando con THF. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (4:1) como eluyente y adicionando 0.1% de HAcO. Se obtienen 150 mg de un sólido amarillo (26%).

226

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 164.6, 154.2, 153.9, 151.7, 146.8, 122.8, 114.8, 112.0, 93.0, 88.2, 84.8, 77.2, 71.9, 71.2, 70.6, 70.6, 70.5, 70.1, 69.6, 68.0, 59.0, 50.6, 39.2, 37.1, 36.2, 30.0, 29.7, 29.4, 29.1, 28.5, 27.9, 26.4, 25.7, 24.7, 22.7, 22.6, 21.5, 19.7.

**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 922 [M+Na]<sup>+</sup>// **MS (ESI+)**: 900.38 [M+H]<sup>+</sup>.



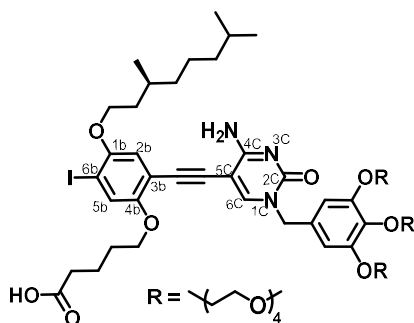
**GC10.** La síntesis del monómero final se lleva a cabo mediante un acoplamiento C<sub>sp</sub>-C<sub>sp2</sub> de tipo Sonogashira. En un matraz se disuelven el compuesto **BC10** (0.14 mmol, 124 mg) junto con el catalizador de paladio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.02 equivalentes) y el yoduro de cobre (0.01 equivalentes) bajo atmósfera inerte en una mezcla THF:NEt<sub>3</sub> (4:1), previamente desgasificada mediante 3 ciclos *freeze-pump-thaw* con argón. Por otra parte,

una vez disuelto el derivado alquilado de la guanina **G3** (0.15 mmol, 70.56 mg) en la misma mezcla de disolventes, se añade gota a gota durante 3 horas a la mezcla del resto de reactivos. Transcurridas 17 horas se comprueba por TLC que la reacción ha terminado. El bruto se filtra sobre celita, y se lava con THF. El disolvente es eliminado a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (8:2) como eluyente y 0.1% de CH<sub>3</sub>COOH. Se obtienen 90 mg de un sólido amarillo (53%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)= 11.21 (s, 1H, N<sup>1G</sup>-H), 8.03 (s, 1H, H<sup>6C</sup>), 7.83 (s, 1H, C<sup>4C</sup>-NH-H), 7.31 (s, 1H, H<sup>2b</sup>), 7.21 (s, 1H, H<sup>5b</sup>), 6.84 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 6.59 (s, 1H, C<sup>4C</sup>-NH-H), 4.09 (m, 4H, C<sup>1b</sup>O-CH<sub>2</sub>, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>) 3.71 - 3.6 (m, 4H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>, C<sup>4b</sup>O-CH<sub>2</sub>), 3.58 - 3.4 (m, 32H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.21 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 2.16 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 2.30 - 1.05 (m, 30H, N<sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>\*CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 164.8, 154.8, 153.9, 152.8, 151.7, 149.3, 130.2, 121.9, 117.8, 116.4, 114.4, 111.0, 91.6, 90.3, 89.2, 88.2, 85.4, 84.5, 83.7, 82.2, 71.8, 70.7, 70.5, 70.2, 70.0, 69.9, 69.8, 58.4, 49.6, 39.1, 37.0, 36.1, 29.9, 29.5, 29.1, 27.8, 26.3, 25.8, 25.6, 24.6, 23.0, 22.9, 22.5, 21.7, 19.9.

**MS (MALDI-TOF)** *m/z*: 1259.8 [M+Na]<sup>+</sup>.

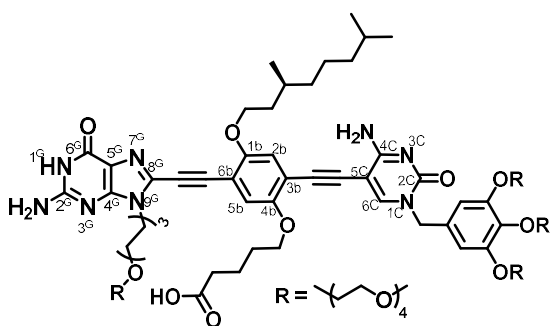


**BC11.** En una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1, 10 mL) previamente desoxigenada con Ar a través de varios ciclos *freeze-pump-thaw*, se disuelven **C7** (250 mg, 0.296 mmol), **B7** (730 mg, 1.185 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mg, 0.006 mmol) y CuI (0.56 mg, 0.003 mmol). La mezcla se agita bajo Ar a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción se filtra sobre celita y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras recuperar el exceso de bloque **B7** por columna cromatográfica en gel

de sílice con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1) como eluyente, el producto **BC11** se obtiene con sales de amonio. Para eliminarlas es necesario disolver el producto en CHCl<sub>3</sub> y lavarlo consecutivamente con NaOH 1M, HCl 1M y finalmente salmuera. Tras secarlo con MgSO<sub>4</sub>, filtrar y eliminar el disolvente al rotavapor se obtiene **BC11** con un 38 % de rendimiento (150 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 7.51 (s, 1H, H<sup>6c</sup>), 7.47 (s, 1H, H<sup>5b</sup>), 7.24 (s, 1H, C<sup>4c</sup>-NH-H), 6.81 (s, 1H, H<sup>2b</sup>), 6.57, 2.54 (2xs, 2H, Ar-H), 6.28 (s, 1H, C<sup>4c</sup>-NH-H), 4.85 (s, 2H, N<sup>1c</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.17 – 4.04 (m, 6H, ArO-CH<sub>2</sub>-), 3.97 (m, 4H, C<sup>1b</sup>O-CH<sub>2</sub>, C<sup>4b</sup>O-CH<sub>2</sub>), 3.80 (t, J = 4.9 Hz, 4H, ArOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.75 (t, J = 4.9 Hz, 2H, ArOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.71 - 3.46 (m, 36H, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.33 (d, J = 2.4 Hz, 9H, O-CH<sub>3</sub>), 2.40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 1.90 – 1.70 (m, 4H, C<sup>4b</sup>OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, ), 1.68 – 1.04 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -\*CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (m, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.83, 0.81 (2xd, J = 6.6 Hz, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.2, 176.7, 164.4, 154.5, 153.9, 153.8, 153.0, 152.98, 151.9, 151.7, 146.5, 146.2, 138.7, 138.6, 130.9, 130.8, 122.8, 114.9, 111.9, 108.6, 93.1, 92.9, 91.7, 88.2, 88.1, 84.8, 77.3, 72.3, 71.9, 70.74, 70.72, 70.6, 70.5, 70.49, 70.45, 70.43, 69.7, 69.1, 68.5, 68.0, 59.0, 52.7, 45.8, 39.2, 39.1, 37.2, 37.1, 36.2, 36.1, 33.7, 29.9, 29.7, 29.6, 28.5, 28.0, 27.9, 24.7, 24.6, 22.7, 22.61, 22.58, 21.8, 21.5, 19.7, 19.66, 17.7.

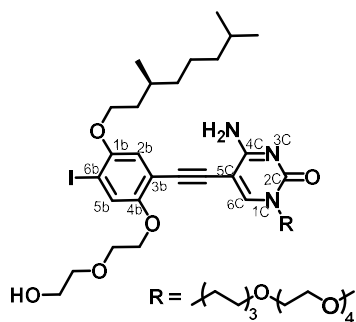


**GC11.** El monómero **GC11** se consigue por reacción de Sonogashira entre los productos **BC11** y **G3**. Para ello se introducen en un matraz bajo atmósfera inerte 150 mg de **BC11** (0.114 mmol), 1.6 mg del catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.7·10<sup>-3</sup> mmol) y CuI (0.217 mg) y se canula una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) previamente

desoxigenada. Una vez disuelto se adiciona lentamente una solución de 110 mg de **G3** (0.236 mmol) en el mismo disolvente sobre la mezcla anterior. Tras varias horas de reacción a temperatura ambiente, se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por columna de sílica gel usando un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH y finalmente CHCl<sub>3</sub>/MeOH/HAcO. Se obtienen 71 mg de monómero final **GC11** (38 %).



**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 13.23 (s, 1H, -COOH), 10.08 (s, 1H, N<sup>1G</sup>-H), 8.21 (s, 1H, H<sup>6C</sup>), 7.42 - 7.32 (s, 1H, C<sup>4C</sup>-NH), 7.13 (m, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 6.87 (s, 1H, H<sup>2b</sup>), 6.56 (s, 2H, Ar-H), 6.50 (s, 1H, C<sup>4C</sup>-NH), 4.65 (s, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>-), 4.25 - 4.06 (m, 10H, ArO-CH<sub>2</sub>-, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>-, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 4.03 - 3.94 (m, 2H, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>-), 3.88 - 3.69 (m, 6H, ArOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.69 - 3.38 (m, 54H, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>, N<sup>9G</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.40 - 3.24 (m, 14H, N<sup>9G</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-, O-CH<sub>3</sub>), 2.53 - 2.43 (m, 2H-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 1.87 - 1.70 (m, 4H, N<sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.68 - 1.04 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -\*CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (m, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.86 - 0.76 (m, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

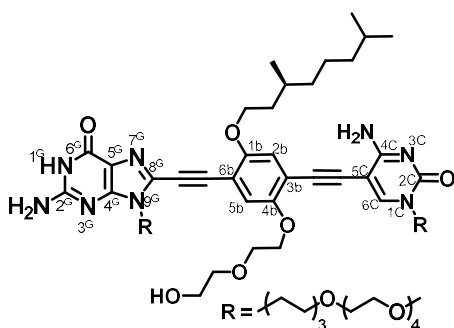


**BC12.** El acoplamiento del bloque central **B8** con el derivado de citosina **C6** se lleva a cabo mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira. El bloque **B8** (871 g, 1.476 mmol) se disuelve junto a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.2 mg) y CuI (0.7 mg) en una mezcla de disolventes THF/NEt<sub>3</sub> (4:1, 20 mL) desgasificada previamente mediante 3 ciclos *freeze-pump-thaw* con argón. A continuación, se adiciona lentamente el derivado **C6** (157 mg, 0.369 mmol) a la mezcla anterior y se deja reaccionar a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta consumir toda la **C6**. El crudo de reacción se filtra sobre celita lavando con THF. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (4:1) como eluyente y adicionando 0.1% de HAcO. Se obtienen 166 mg de un sólido amarillo (51 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 7.98 (s, 1H, OH), 7.45, 7.43 (2xs, 1H, H<sup>6C</sup>), 7.23, 7.21 (2xs, 1H, H<sup>5b</sup>), 6.84, 6.82 (2xs, 1H, H<sup>2b</sup>), 6.43 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 6.18 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 4.09 (m, 2H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.01 - 3.87 (m, 2H, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.80 (m, 4H, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-OH), 3.75 - 3.52 (m, 16H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.49 (m, 4H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.37 (m, 2H, N<sup>1C</sup>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 1.87 - 1.39 (m, 10H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH-, -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N<sup>1C</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, N<sup>1C</sup>C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.38 - 0.99 (m, 8H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N<sup>1C</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.91, 0.88 (2xd, J = 6.4 Hz, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.81, 0.78 (2xd, J = 6.6 Hz, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.4, 163.3, 153.9, 153.7, 153.1, 152.4, 150.8, 150.5, 145.8, 145.0, 121.6, 121.5, 115.2, 112.8, 111.3, 91.4, 90.9, 89.9, 86.9, 86.1, 85.1, 84.1, 76.2, 72.2, 71.7, 70.7, 69.9, 69.4, 69.3, 69.2, 69.0, 68.8, 68.4, 68.2, 67.7, 67.2, 66.8, 60.4, 59.9, 57.8, 49.3, 49.2, 38.0, 36.0, 35.95, 34.88, 34.85, 28.7, 28.6, 28.4, 28.2, 28.0, 26.74, 26.70, 25.2, 24.5, 24.3, 23.5, 21.53, 21.50, 21.43, 21.39, 18.5.

**MS (MALDI-TOF)** m/z: 910.3665 [M+Na]<sup>+</sup>.

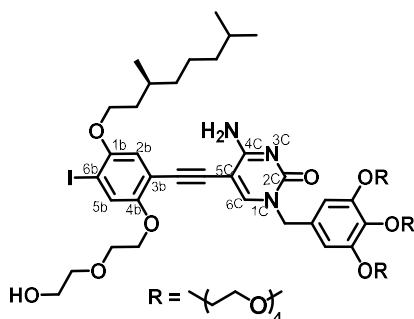


**GC12.** De nuevo a través de una Sonogashira se acoplan **BC12** y **G3** para obtener el compuesto **GC12**. Se disuelven **BC12** (130.51 mg, 0.147 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mg, 2.9·10<sup>-3</sup> mmol) y CuI en 3 mL de THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) desoxigenada por *freeze-pump-thaw*. Se gotea sobre la mezcla una disolución de 137 mg de **G3** (0.294 mmol) en 5 mL del mismo disolvente y se deja reaccionar a temperatura ambiente hasta consumir

todo el derivado de guanina. Tras comprobar por TLC que la reacción ha concluido se filtra sobre celita y se elimina el disolvente al rotavapor. El crudo se purifica por columna de sílice usando un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH en proporción (25:1) hasta (10:1) y el producto final lavado con éter. **GC12** se consigue con un 55 % de rendimiento (201 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.69 (s, 1H, NH<sup>1G</sup>), 8.85 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 8.02 (s, 1H, H<sup>6C</sup>), 7.84 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 7.31 (s, 1H, H<sup>5b</sup>), 7.22 (s, 1H, H<sup>2b</sup>), 6.59 (s, 1H, -OH), 6.50 (s, 2H, C<sup>2G</sup>-NH<sub>2</sub>), 4.21 – 4.17 (m, 2H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 4H, N<sup>9G</sup>-CH<sub>2</sub>, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.73 (m, 4H, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-OH), 3.30 (m, 40H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.08 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 1.81 - 1.37 (m, 16H, O<sup>1b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH-, -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N<sup>1C</sup>, <sup>9G</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, N<sup>1C</sup>, <sup>9G</sup>C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (m, 10H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N<sup>1C</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, N<sup>9G</sup>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H, \*CH-CH<sub>3</sub>), 0.79 (d, J = 6.4 Hz, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**MS (MALDI-TOF)** m/z: 1247.7137 [M+Na]<sup>+</sup>.



**BC13.** La reacción de acoplamiento entre el bloque **B8** y el derivado de citosina **C7** dará como resultado la obtención del compuesto **BC13**. Para ello se disuelven en 2 mL de mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1) desoxigenada por *freeze-pump-thaw*, 890 mg de **B8** (1.508 mmol), 5 mg de catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.5·10<sup>-3</sup> mmol) y CuI (0.7 mg, 3.8·10<sup>-3</sup> mmol). Sobre ella se adiciona una solución de derivado **C7** (318.3 mg, 0.377 mmol) en 9 mL

de mezcla 4:1 de THF/NEt<sub>3</sub> con un inyector automático durante 10 horas. Consumido todo el derivado de **C7** se filtra la solución sobre celita y se elimina el disolvente al rotavapor. Finalmente se consiguen 200 mg de producto **BC13** (como mezcla de dos regioisómeros de proporción aprox 1:1, imposibles de separar) tras purificar el crudo por columna cromatográfica usando como fase móvil CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1). (40%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Algunas señales aparecen desdobladas como consecuencia de la presencia de dos regioisómeros de proporción aprox. (1:1) δ (ppm): 7.46, 7.42 (2xs, 1H, H<sup>6C</sup>), 7.28, 7.27 (2xs 1H, H<sup>5b</sup>), 6.88, 6.78 (2xs, 1H, H<sup>2b</sup>), 6.56 (2xs, 2H, Ar-H), 6.51 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 6.18 (s, 1H, C<sup>4C</sup>NH-H), 4.88 (2xs, 2H, N<sup>1C</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.13 (m, 8H, O<sup>4b</sup>-CH<sub>2</sub>, ArO-CH<sub>2</sub>), 3.99 (m, 2H, O<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.91 – 3.72 (m, 10H, ArOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, O<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.73 – 3.49 (m, 38H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.37, 3.35 (2xs, 9H, -

**<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3, 155.0, 154.2, 153.6, 153.02, 153.00, 152.1, 151.6, 146.2, 145.2, 138.6, 138.56, 131.0, 122.7, 122.6, 115.9, 113.9, 112.4, 112.3, 108.4, 108.3, 92.9, 92.5, 91.5, 88.1, 87.4, 86.1, 85.2, 73.2, 72.7, 72.3, 71.9, 70.7, 70.6, 70.5, 70.4, 70.0, 69.7, 69.5, 69.0, 68.8, 68.4, 67.9, 61.6, 61.1, 58.9, 52.6, 52.4, 39.2, 39.1, 37.2, 37.1, 36.0, 29.9, 29.7, 27.9, 27.87, 24.6, 22.7, 22.67, 22.6, 22.56, 19.7, 19.65.

[illegible]

en el mismo disolvente de **G7** (98 mg, 0.111 mmol). Tras comprobar por TLC que la reacción ha concluido, ésta se filtra sobre celita y se evapora el disolvente. Tras realizar 2 columnas cromatográficas consecutivas con un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH, se obtiene un 38% de rendimiento de **GC13**.

**MS (MALDI-TOF)  $m/z$ : 2084.9 [M+Na]<sup>+</sup>.**

# **CAPÍTULO 3:**

## **Encapsulación Reversible de Nanotubos de Carbono mediante Interacciones Sinérgicas con Nanoanillos Autoensamblados**

### 3.1 INTRODUCCIÓN.-

#### 3.1.1 NANOTUBOS DE CARBONO DE PARED SIMPLE (SWCNTs)

Los nanotubos de carbono (CNTs) son una forma alotrópica de carbono, como los diamantes, el grafito o los fullerenos. La primera vez que se observó la formación de nanotubos de carbono en 1991,<sup>123</sup> fue a través de la realización de un experimento con un reactor de arco eléctrico similar a los empleados para sintetizar fullerenos. Estos nanotubos están formados por hojas de grafito laminado, las cuales tienen una estructura de cilindros concéntricos. Al igual que el grafeno, los nanotubos de carbono están constituidos por C de hibridación  $sp^2$  dispuestos en hexágonos, pero de forma diferente a como se disponen en el anillo de benceno, ya que en los nanotubos de carbono los átomos de carbono tienen los orbitales  $\pi$  desalineados debido a la curvatura de la superficie del tubo.<sup>124</sup> Todo ello confiere al nanotubo propiedades conductoras y reactividad mucho más pronunciadas que las del grafito.

Los CNTs pueden clasificarse en función del número de láminas de grafeno que formen parte de su estructura. Así tendremos **nanotubos de pared simple o monocapa (SWCNTs)**, formados por una única lámina de grafeno enrollada, o **nanotubos multicapa (MWCNTs)**, constituidos por varias láminas de grafeno enrolladas unas dentro de otras, formando tubos concéntricos.

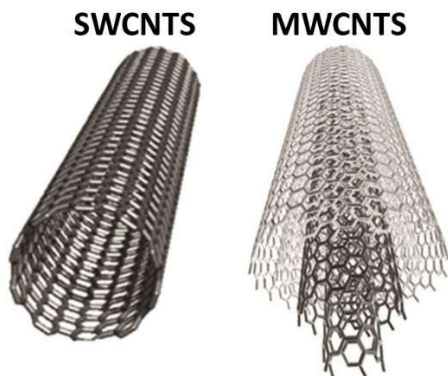


Figura 3.1.- Representación de un nanotubo de monocapa (SWCNTs) y uno multicapa (MWCNTs).

---

<sup>123</sup> S. Iijima, *Nature* **1991**, 354, 56.

<sup>124</sup> D. A. Britz, A. N. Khlobystov, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 637.

Los nanotubos de carbono de pared simple (SWCNTs) fueron descubiertos simultáneamente por Iijima<sup>125</sup> y Bethune<sup>126</sup> en 1993. Teóricamente, los SWCNTs son el resultado del enrollamiento de una lámina de grafeno. Dependiendo del ángulo de enrollamiento, existe una gran variedad de SWCNTs con distintos diámetros, comportamiento electrónico y quiralidad. El entramado atómico de un SWCNTs es definido por su índice quiral  $n$  y  $m$ . Según el valor de estos índices se clasifica en 3 grupos: nanotubos *zig-zag* ( $m = 0$ ), nanotubos *armchair* ( $n=m$ ) y nanotubos *quirales* ( $n \neq m \neq 0$ ) (Figura 3.2.). Dentro de éstos cabe destacar el comportamiento metálico de los tubos *armchair*, frente a la semiconductividad presentada por los de tipo *zig-zag* y los *quirales*. Los SWCNTs tiene un diámetro típico de 1-2 nm y longitud de varios micrómetros.

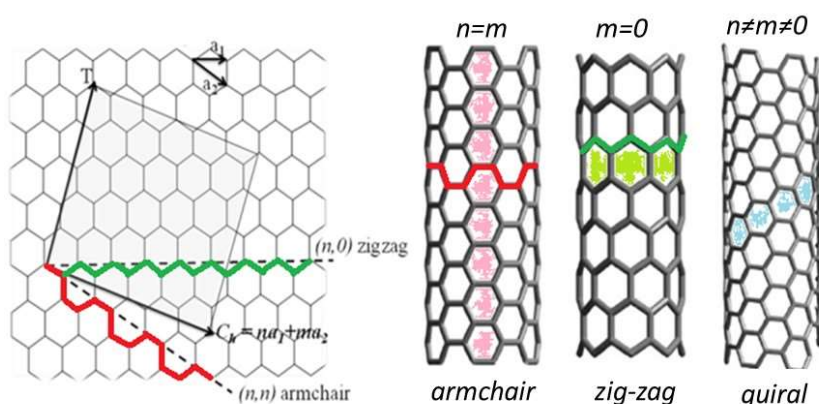


Figura 3.2.- Tipos de SWCNTs en función del ángulo de enrollamiento de la lámina de grafeno que los constituye.

Los SWCNTs son considerados uno de los materiales más prometedores para la nanotecnología electrónica. Esto se debe a sus extraordinarias **propiedades mecánicas**,<sup>127</sup> (debido a la fortaleza del doble enlace C-C de hibridación  $sp^2$ ), **electrónicas**<sup>128</sup> (pueden ser metálicos o semiconductores según su diámetro y quiralidad) y **ópticas**<sup>129</sup> (propiedades de absorción, fotoluminiscencia y espectroscopía Raman).

<sup>125</sup> S. Iijima; T. Ichihashi, *Nature* **1993**, 363, 603.

<sup>126</sup> D. S. Bethune; C. H. Klang; M. S. de Vries; G. Gorman; R. Savoy; J. Vázquez; R. Beyers, *Nature* **1993**, 363, 605.

<sup>127</sup> a) C. A. Cooper; R. J. Young; M. Halsall, *Composites Part A* **2001**, 32, 401; b) A. Krishnan; E. Dujardin; T. W. Wbbesen; P. M. Uianilos; M. M. Treacy, *Phys. Rev. B* **1998**, 58, 14013; c) J.-P. Salvetat; G. A. D. Briggs; J. -M. Bonard; R. R. Bacsá; A. J. Kulik; T. Schöckli; N. A. Burnham; L. Forró, *Phys. Rev. Lett.* **1999**, 82, 944.

<sup>128</sup> a) J. W. Mintmire; B. I. Dunlap; C. T. White, *Phys. Rev. Lett.*, **1992**, 68, 631; b) M. Ouyang; J. -L. Huang; C. L. Cheung; C. M. Lieber, *Science* **2001**, 292, 702; c) M. Ouyang; J. -L. Huang; C. M. Lieber, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 1018.

<sup>129</sup> Y. Saito; S. Uemura, *Carbon* **2000**, 38, 169.

Sin embargo, la baja solubilidad en disolventes orgánicos limita en gran medida las posibles aplicaciones de los SWCNTs. Esto es debido a que estos nanotubos experimentan fuertes interacciones de Van der Waals entre ellos que llevan a un empaquetamiento significativo, donde mucho de los nanotubos están agrupados muy juntos formando “manojos” (*bundles*). La sonicación ayuda en la dispersión de SWCNTs en disolventes acuosos y orgánicos, pero una vez que ésta se detiene se produce la precipitación de estos. Debido a los numerosos **problemas** en cuanto a **pureza** (preparación de los nanotubos y purificación del catalizador metálico residual, nanopartículas de carbono y carbono amorfo), **polidispersidad** (separación de acuerdo con el diámetro, la quiralidad y conductividad) y **procesabilidad** (dispersabilidad en disolventes orgánicos), existen numerosas investigaciones centradas en la síntesis y purificación de nanotubos de carbonos, utilizando métodos físicos,<sup>130</sup> pero también a través de su funcionalización química mediante métodos covalentes<sup>131</sup> y no covalentes.<sup>132</sup> El objetivo final de la modificación química es tanto purificar las complicadas mezclas de nanotubos de carbono, como modular sus propiedades.

## **-FUNCIONALIZACIÓN QUÍMICA COVALENTE**

La modificación covalente de SWCNTs implica la ruptura o saturación de un doble enlace C-C del entramado de los SWCNTs para formar, al menos, un nuevo enlace covalente entre el nanotubo y la molécula con la que se desea funcionalizar. Como consecuencia, los productos obtenidos tienen una alta estabilidad, pero la modificación de la red de carbonos  $sp^2$  altera las propiedades originales del material de partida.

Actualmente existen dos posibilidades para funcionalizar covalentemente SWCNTs:

### ***Oxidación seguida de amidación o esterificación.***

Los nanotubos de carbono se someten en este caso a un proceso oxidativo agresivo, utilizando mezclas  $H_2SO_4:HNO_3$  o  $H_2SO_4:H_2O_2$ ,<sup>136</sup> que genera defectos químicos en sus paredes y extremos (grupos -OH, -COOH) que servirán de anclaje a otros restos funcionales.

<sup>130</sup> a) R. Krupke; F. Hennrich; H. v Löhneysen; M. M. Kappes, *Science* **2003**, 301, 344; b) M. S. Arnold; S. I. Stupp; M. C. Hersam, *Nano Lett.* **2005**, 5, 713; c) H. Liu; T. Tanaka; Y. Urabe; H. Kataura, *Nano Lett.* **2013**, 13, 1996.

<sup>131</sup> S. Banerjee; T. Hemraj-Benny; S. S. Wong, *Adv. Mater.* **2005**, 17, 17.

<sup>132</sup> Y. -L. Zhao; J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1161.

<sup>136</sup> A. de Juan; E. M. Pérez, *Nanoescale* **2013**, 5, 7141.

### Reacciones de adición.

En esta ocasión, el grupo funcional que reacciona es el propio doble enlace de las paredes del CNT, que permiten una amplia variedad de reacciones de adición:<sup>137</sup> fluoración, adición de carbenos, adición de nitrenos, cicloadiciones 1,3-dipolares, cicloadiciones Diels-Alder, adición nucleofílica, adiciones radicalarias libres, reducción y alquilación reductiva, y arilaciones directas.

### -FUNCIONALIZACIÓN QUÍMICA NO COVALENTE (SUPRAMOLECULAR)

Las modificaciones no covalentes de SWCNTs consisten en anclar moléculas como compuestos aromáticos, polímeros, ADN, surfactantes,... a la pared de los nanotubos de carbono, a través de una combinación de fuerzas de dispersión, incluyendo principalmente las interacciones de Van der Waals y las solvofóbicas. Estas alternativas llevan a una mejora en la solubilidad y procesabilidad de los nanotubos de carbono, mientras que la estructura original y con ella sus propiedades, son preservadas. Sin embargo, aunque la estabilidad termodinámica de las construcciones no covalentes puede mejorarse, su estabilidad cinética es normalmente baja y con el tiempo los CNTs vuelven a precipitar.

El uso de moléculas anfifílicas para desagregarlos, ha sido muy estudiado. La parte apolar de estas moléculas será la que interactúe con las paredes de los SWCNTs, mientras que la parte polar favorecerá la dispersión de los nanotubos en agua. Por ello la eficacia de los surfactantes dependerá no sólo de la naturaleza de la región polar, sino también de la longitud y forma de su parte apolar.

El SDS (Dodecil sulfato sódico) y el SDBS (dodecilbencensulfato sódico) son los surfactantes iónicos más comunes (Fig 3.3).

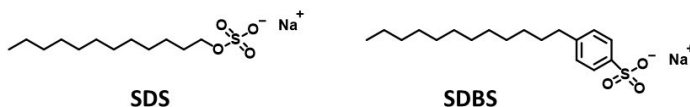


Figura 3.3.- Surfactantes iónicos más usadas para solubilizar SWCNTs en agua.

El estudio de estas moléculas anfifílicas por parte de Yodh *et al.*<sup>138</sup>, donde las compara con el fin de ver la influencia de la presencia de anillos aromáticos en el surfactante, permitió concluir que las interacciones  $\pi$ - $\pi$  adicionales del SDBS con las paredes del nanotubo, hacen que éste posea una mayor capacidad de solubilización de los SWCNTs con respecto al SDS. Éste último ha sido muy usado

<sup>137</sup> P. Singh; S. Campidelli; S. Giordani; D. Bonifazi; A. Bianco; M. Prato, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2214.

<sup>138</sup> M. F. Islam; E. Rojas; D. M. Bergey; A. T. Johnson; A. G. Yodh, *Nano Lett.* **2003**, 3, 269.



para favorecer la disgregación de nanotubos monocapa, pero resulta poco útil para la manipulación de estos en aplicaciones electrónicas.

Para dispersar nanotubos en disolventes orgánicos, normalmente se usan compuestos aromáticos pequeños o polímeros aromáticos que interactúen con los *bundles* de nanotubos disgregándolos a través de interacciones  $\pi$ - $\pi$  con la pared del nanotubo de carbono. En la bibliografía pueden encontrarse numerosos ejemplos con compuestos aromáticos de superficie más o menos amplia capaz de asociarse a las paredes de los nanotubos, como son el pireno, el antraceno, las porfirinas o las ftalocianinas.

Un ejemplo del uso de derivados de **pireno** como sensor electroquímico podemos encontrarlo con la utilización del híbrido nanotubo-pirenociclodextrina (SWCNTs-PyCD) para la detección de un bifenilo policlorado (PCB) a través de reconocimiento molecular por *host-guest* (Figura 3.4). Dicho dispositivo demostró una alta sensibilidad, selectividad y estabilidad al derivado PCB sin interferencias, pudiendo regenerarse totalmente en soluciones de acetato sódico. Más interesante quizás, es la posibilidad de usar este sistema para la detección simultánea y con una elevadísima sensibilidad de tóxicos medioambientales como el *p*-nitrofenol o el *o*-nitrofenol.<sup>139</sup>

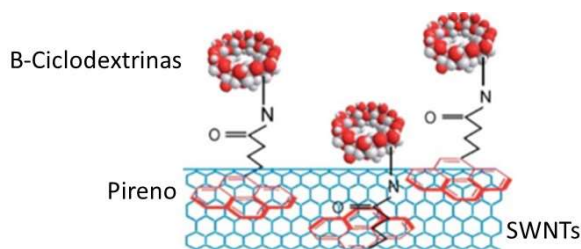


Figura 3.4.-Híbrido formado por la interacción  $\pi$  entre el nanotubo de carbono y la unidad de pireno unida a ciclodextrinas.

El potencial en aplicaciones fotovoltaicas de ciertos complejos formados entre los CNTs y derivados de porfirinas hicieron que Anderson *et al.* estudiaran oligómeros de distinta longitud de **porfirinas** modificadas (Figura 3.5). Monitorizando la desagregación de nanotubos a través de valoraciones por fluorescencia y UV-Vis fueron capaces de estudiar los procesos de ensamblaje no covalente de los oligómeros a CNT tanto cinética como termodinámicamente. Puesto que la afinidad por los CNTs se incrementa bruscamente con la longitud del oligómero de porfirinas, y el enlace resultó ser más fuerte en tubos quirales (7,5) y (8,6),

<sup>139</sup> Y. Wei; L. T. Kong; R. Yang; L. Wang; J. H. Liu; X. J. Huang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5340 ; b) Y. Wei; L. T. Kong; R. Yang; L. Wang; J. H. Liu; X. J. Huang, *Langmuir* **2011**, 27, 10295.

pudieron usarse este tipo de oligómeros para la extracción selectiva de dichos nanotubos cuando se encontraban mezclados con otros.<sup>140</sup>

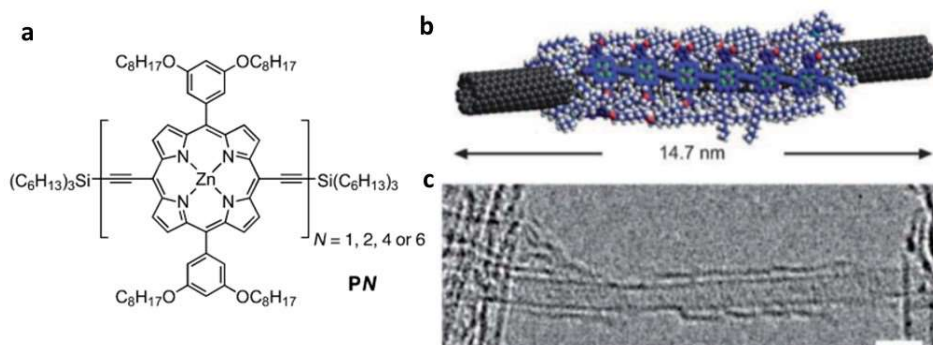


Figura 3.5.-a) Oligómeros de porfirina usados para la separación de nanotubos quirales (7,5) y (8,6); b) Modelo de la interacción entre el oligómero y los nanotubos de carbono; c) Imagen de TEM de alta resolución de un oligómero **P6** y CNT.

Las muestras preparadas de SWCNTs quirales, contienen la misma cantidad de estructuras enrolladas a izquierdas (M) o a derechas (P), pero la separación de estos isómeros ópticos es uno de los campos a mejorar en la procesabilidad de nanotubos. Osuka *et al.* consiguieron separar selectivamente nanotubos (6,5) quirales gracias a un producto compuesto por dos unidades de **porfirinas** quirales con conformación en forma de “tenaza”. En este trabajo indican el modo de obtener muestras de SWCNTs ópticamente activas por extracción preferente de SWCNTs M o P de una muestra comercial usando las moléculas con dos porfirinas de la Figura 3.6. Éstas se unen con distinta afinidad a los isómeros de nanotubos helicoidales enrollados a derechas o izquierdas, para formar un complejo de estabilidad desigual que puede ser extraído sin inconvenientes. Posteriormente las porfirinas pueden ser liberadas obteniéndose una muestra de SWCNTs ópticamente enriquecida.<sup>141</sup>

<sup>140</sup> J. K. Sprafke; S. D. Stranks; J. H. Warner; R. J. Nicholas; H. L. Anderson, *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2011**, 50, 2313.

<sup>141</sup> X. Peng; N. Komatsu; S. Bhattacharya; T. Shimawaki; S. Aonuma; T. Kimura; A. Osuka, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, 2, 361.

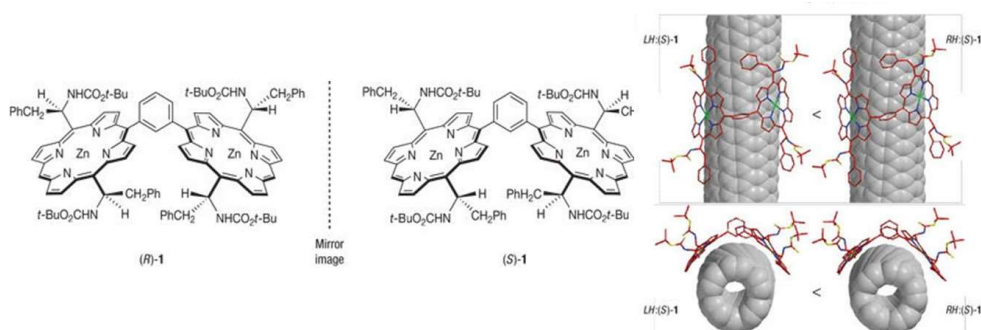


Figura 3.6.-(Izq.) Complejos quirales derivados de dos unidades de porfirina unidas a través de un areno en forma de tenazas. (Dcha.) Unión selectiva de dichos complejos a nanotubos de carbono de distinta helicidad.

Además de la dispersión de CNTs utilizando moléculas discretas, también se han usado polímeros y derivados de ADN. Por ejemplo Zheng *et al.* demostraron la posibilidad de dispersar y separar nanotubos de carbono monocapa utilizando **ADN** monocatenario (ADNss). A través de AFM y espectroscopía de absorción y fluorescencia son capaces de evidenciar la dispersión individual de SWCNTs de *bundles* sonicados en agua en presencia de ADNss. Los estudios teóricos indican que el ADNss se une a los nanotubos de carbono enrollándose helicoidalmente a través de interacciones tipo  $\pi$ . La energía libre de enlace del ADNss a los SWCNTs competirá con la que se produce entre los propios nanotubos. Una vez formada la interacción CNT-ADNss son capaces de separarlos según sus estructuras electrónicas por cromatografía de intercambio iónico.<sup>142</sup>

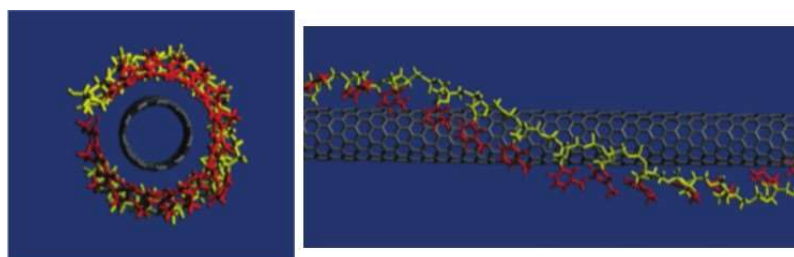


Figura 3.7.- Modelo teórico de la unión entre el ADNss y los SWCNTs.

En otro estudio de ese mismo año, se concluyó que el tipo de nanotubos de carbono envueltos por ADNss es dependiente de la secuencia de este último. Una búsqueda sistemática de una biblioteca de ADNss seleccionó una secuencia  $d(GT)_n$  con  $n = 10$  a  $45$  que se autoensamblaba a través de una estructura helicoidal alrededor de nanotubos individuales. Puesto que la densidad electrostática del

<sup>142</sup> M. Zheng; A. Jagota; E. D. Semke; B. A. Diner; R. S. Mclean; S. R. Lustig; R. E. Richardson; N. G. Tassi, *Nature Materials* **2003**, 2, 338.

híbrido ADN-CNT dependía del diámetro del tubo y de las propiedades electrónicas, fue posible la separación de nanotubos por cromatografía de intercambio iónico. Además, la espectroscopía de absorción y Raman mostraron un enriquecimiento en tubos metálicos y de diámetros más pequeños en las primeras fracciones de la separación, mientras que las fracciones posteriores eran ricas en tubos semiconductores de diámetros mayores.<sup>143</sup>

Como ya se ha indicado anteriormente, el acoplamiento de fragmentos moleculares a través de la formación de enlaces covalentes da productos estables cinéticamente, pero implica la saturación de algunos dobles enlaces C-C de los nanotubos mientras que la modificación supramolecular mantiene la estructura de los SWCNTs pero genera especies lábiles. El grupo de E.M. Pérez ha presentado una estrategia para la síntesis de derivados conectados mecánicamente de SWCNTs (MINTs). La clave está en la formación de **rotaxanos**, empleando un precursor de un macrociclo equipado con unidades de reconocimiento de SWCNTs (dos tetratrafalvalenos  $\pi$ -extendido) y terminados con grupos vinilo que se cerrarán en torno a los nanotubos a través de reacciones de metátesis. La naturaleza de enganche mecánica (conexión) de los derivados se demostró a través de técnicas analíticas, espectroscópicas y microscópicas, además de con la utilización de experimentos de control apropiados. Los macrociclos individuales se observaron por HR STEM rodeando los nanotubos.<sup>144</sup>

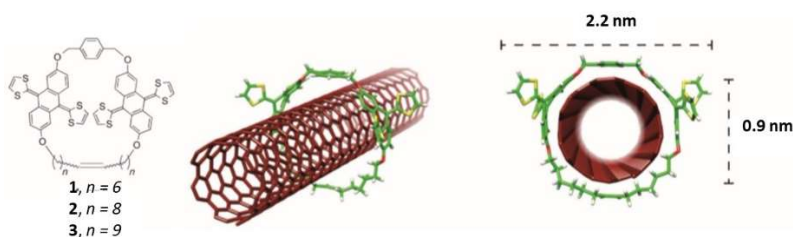


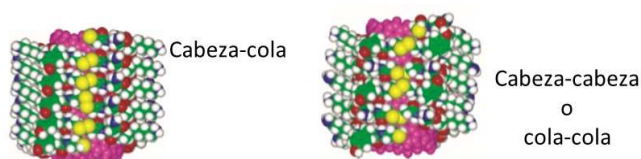
Figura 3.8.- Estructura química de los macrociclos utilizados por E. M. Pérez et al. Modelo molecular de mínima energía de un pseudorotaxano en torno a un (7,6) SWCNT.

De la misma manera a través de la utilización de **péptidos cíclicos reversibles** (RCPs) poseedores de L- y D- aminoácidos en N- y C-terminal alternativamente y derivatizados con grupos que contienen tioles, se puede guiar la ciclación reversible de péptidos para solubilizar y funcionalizar no covalentemente nanotubos de carbono monocapa en soluciones acuosas. La solubilización se da

<sup>143</sup> M. Zheng; A. Jagota; M. S. Strano; A. P. Santos; P. Barone; G. Chou; B. A. Diner; M. S. Dresselhaus; R. S. Mclean; G. B. Onoa; G. G. Samsonidze; E. D. Semke; M. Usrey; D. J. Walls, *Science* **2003**, 302, 1542.

<sup>144</sup> A. de Juan; Y. Pouillon; L. Ruiz-González; A. Torres-Pardo; S. Casado; N. Martín; A. Rubio; E. M. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5394.

cuando los RCPS abrazan la circunferencia de un SWCNT, seguido por la formación de enlaces covalentes cabeza-cola (*Figura 3.9*), dando anillos cerrados en los nanotubos. Controlando la longitud de los RCPs, se ha demostrado que la solubilización selectiva está limitada por el diámetro de los SWCNTs como revelaron las espectroscopías de Raman, NIR y UV-Vis, así como las imágenes observadas por AFM.<sup>145</sup>



*Figura 3.9.- Modelos de la posible polimerización de los RCPs en torno a SWCNTs.*

Para utilizar los SWCNTs en aplicaciones como transistores de capa fina, células solares o imágenes biológicas es necesario separar los SWCNTs semiconductores de los metálicos que se encuentran presentes en las mezclas de SWCNTs sintetizadas. Además, algunas aplicaciones requieren SWCNTs semiconductores de elevada pureza. Aunque el envolver (circundar) con **polímeros conjugados** los s-SWCNTs ha demostrado ser una estrategia potente y escalable para enriquecer s-SWCNTs, esta técnica tiene dos pegas importantes: la significativa contaminación por residuos poliméricos y el alto coste de los polímeros conjugados. Con este objetivo, *Bao et al.* diseñaron una serie de **polímeros supramoleculares** basados en grupos de 2-ureido-4(3H)-pirimidinona (UPy) que se asocian por enlaces de hidrógeno, y son capaces de dispersar selectivamente SWCNTs semiconductores. La pureza de la dispersión está inversamente relacionada con el rendimiento de la dispersión. Al contrario que otros polímeros convencionales, el polímero descrito aquí se desagrega en unidades monoméricas tras la adición de agentes disruptores de enlaces de hidrógeno, permitiendo el aislamiento del dispersante y liberando los SWCNTs semiconductores.<sup>146</sup> El grupo de Bonifazi también desarrolló una estrategia similar utilizando polímeros supramoleculares con grupos de enlace de hidrógeno complementarios.

En el siguiente ejemplo, el mismo grupo de Bao presenta un método simple pero general usando polímeros conjugados recuperables y extraíbles para separar s-SWCNTs con poca contaminación polimérica. Para ello sintetizaron un polímero

<sup>145</sup> A. Ortiz-Acevedo; H. Xie; V. Zorbas; W. M. Sampson; A. B. Dalton; R. H. Baughman; R. K. Draper; I. H. Musselman; G. R. Dieckmann, *JACS* **2005**, *127*, 9512.

<sup>146</sup> I. Pochorovski; H. Wang; J. I. Feldblyum; X. Zhang; A. L. Antaris; Z. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4328.

conjugado con uniones imina y usaron SWCNTs sin prepurificación y de muy bajo coste. El polímero exhibió una gran capacidad de dispersión para s-SWCNTs de diámetro grande con un elevado rendimiento (23.7%) y selectividad (99.7%). Tras la separación de los s-SWCNTs, el polímero se despolimerizó en monómeros y éstos se extrajeron limpiamente bajo condiciones ácidas, obteniéndose s-SWCNTs libres de polímeros. Una vez los monómeros han sido recuperados cuantitativamente, puede volver a sintetizarse el polímero y usarlo para la extracción de nuevos SWCNTs de forma limpia y económica.<sup>147</sup>

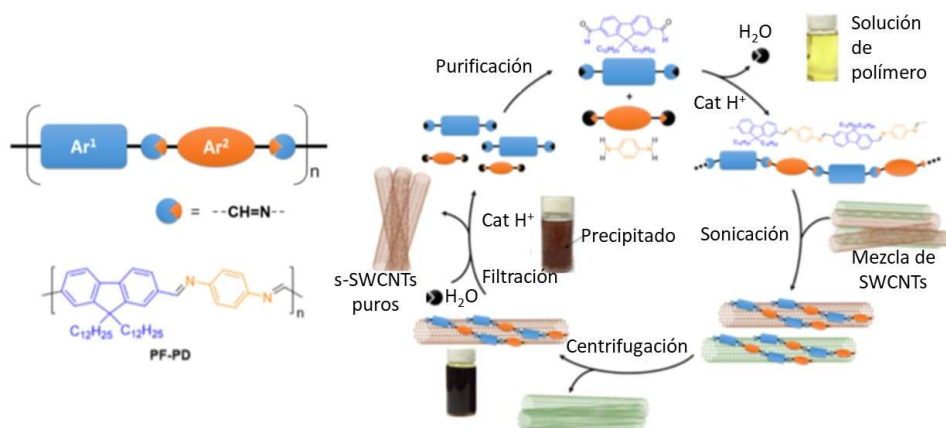


Figura 3.10.- (a) Diseño general de los polímeros conjugados removibles; (b) Ciclo de separación propuesto. Las fotos insertadas muestran la solución de polímero, la de sSWCNT antes y después de la depolimerización.

<sup>147</sup> T. Lei; X. Chen; G. Pitner; H.-S. P. Wong; Z. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 802.

Este estudio se llevó a cabo en colaboración con el grupo de E. M Pérez. Agradecer particularmente a la Dra. Leire de Juan y la Dra. Belén Nieto. El resultado de esta colaboración dio lugar al artículo *“Reversible Dispersion and Release of Carbon Nanotubes via Cooperative Clamplng Interactions With Hydrogen-bonded Nanorings”* Chem. Sci. **2018**, 9, 4176.

### 3.2 DISEÑO ESTRUCTURAL Y SINTÉTICO DE LOS MONÓMEROS

Para poder desarrollar el objetivo de este capítulo, es necesario que el monómero sintetizado no posea una elevada tendencia a autoensamblarse en agregados superiores al ciclo tetramérico, y que posea una afinidad por la superficie del nanotubo tal, que predominantemente la forma cíclica en torno a los CNTs sea capaz de solubilizarlos. Por ello, el monómero buscado tendrá la estructura general indicada en el *Figura 3.11*, donde en principio, R serán grupos con superficies  $\pi$  ricas en electrones que ayuden a una mayor interacción con la pared del nanotubo de carbono. Inicialmente se planteó el uso de grupos R que varían entre cadenas alcoxi y derivados de naftaleno o pireno, con el fin de poder regular la afinidad del tetrámero por la superficie del nanotubo (véase modelo en la *Figura 3.11*). Las bases utilizadas serán nucleósidos lipofílicos voluminosos derivados de la guanosina y la citidina. Ambas, poseen en su estructura ciclos de ribosa que evitarán la formación de nanotubos supramoleculares, y aportarán varios centros quirales que contribuirán a que el agregado final tenga señal dicroica, facilitando así el estudio del comportamiento de los monómeros por medio de CD en presencia y ausencia de CNTs. Por último, para incrementar la solubilidad del monómero final y de los agregados con SWCNTs en disolventes orgánicos, una vez se produzca la interacción entre ambos, se introducirán cadenas alifáticas largas en todos los alcoholes de las ribosas que apuntarán siempre hacia el exterior.

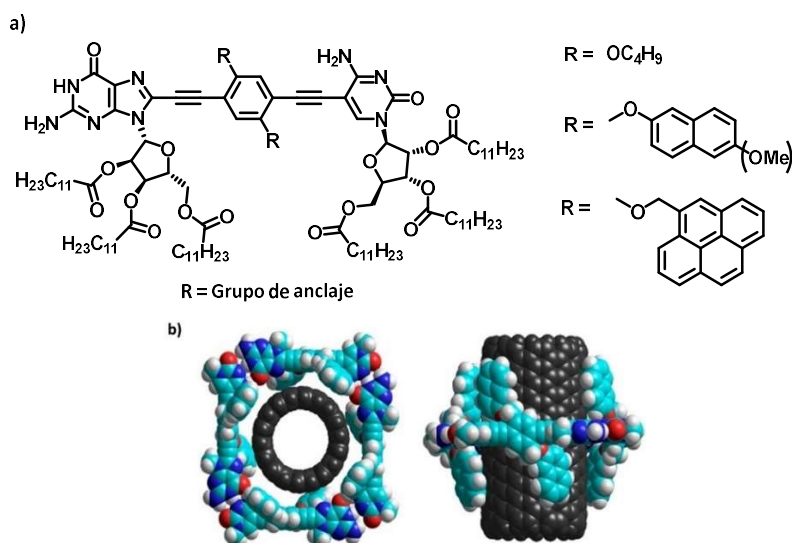


Figura 3.11.- a) Estructura general de los monómeros objetivo de este capítulo. b) Vista superior y lateral de un modelo molecular de la interacción del tetrámero sustituido con grupos naftaleno en su bloque central con un nanotubo de carbono.

### 3.3 SÍNTESIS DE LOS DISTINTOS COMPONENTES DE LOS MONÓMEROS

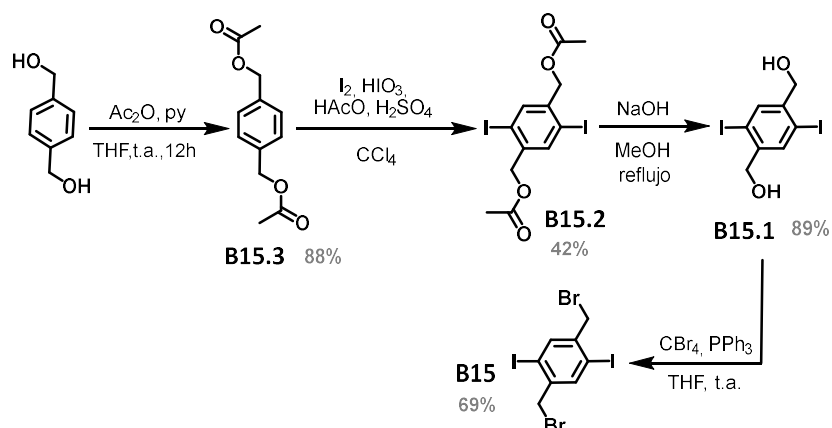
Muchos de los métodos generales de síntesis empleados en este capítulo son comunes a los que ya han sido explicados anteriormente.

#### 3.3.1 BLOQUES CENTRALES

Con el objetivo de aumentar y mejorar la interacción del tetrámero cíclico final con la superficie de los nanotubos de carbono, inicialmente se optó por sintetizar distintos bloques centrales sustituidos lateralmente con anillos aromáticos. Para ello, se comenzó con la síntesis de un bloque común (**B15**), al que posteriormente podrían introducirse grupos derivados de naftaleno y pireno (*Esquema 3.2*). Partiendo del fenilen-1,4-dimetanol comercial, se protegieron los alcoholes con grupos acetilo,<sup>148</sup> y se yodó con  $\text{I}_2/\text{HIO}_3$  en condiciones ácidas tras probar distintas opciones. Entre ellas se encontraba la técnica habitual ( $\text{I}_2/\text{H}_5\text{IO}_6$ ) usada para conseguir la yodación de otros bloques centrales (*Capítulo 1*), con las que no se consiguió llegar al producto **B15.2**, quizás por las fuertes condiciones oxidantes. Posteriormente se usó una solución básica de sosa a reflujo para desproteger los alcoholes, y finalmente se sustituyeron estos por átomos de bromuro como se indica en el *Esquema 3.1*, ambos con buenos rendimientos.

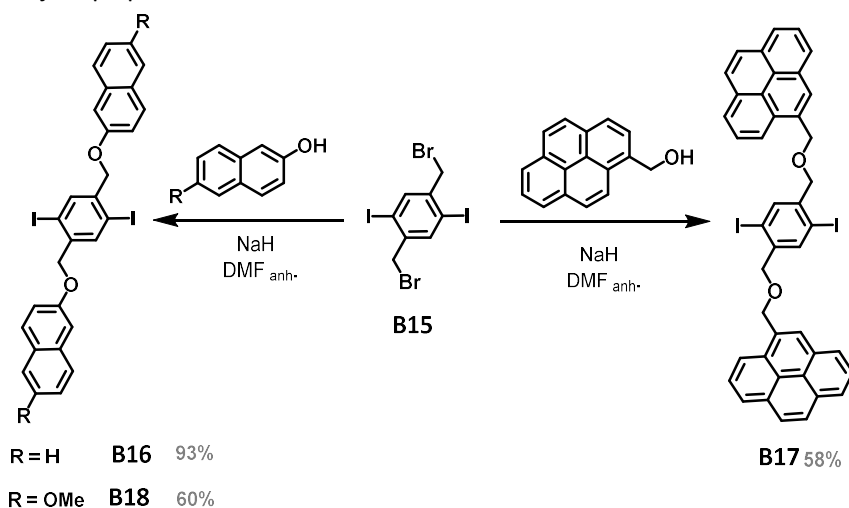
<sup>148</sup> G. Gaefke; V. Enkelmann; S. Hoeger, *Synthesis* **2006**, 17, 2971.





Esquema 3.1.- Ruta sintética del bloque común **B15**.

A partir de este producto común (**B15**) se consiguieron varios bloques por sustitución de los bromuros con derivados de naftaleno<sup>149</sup> y pireno<sup>150</sup> como puede verse en el *Esquema 3.2*. En todos los casos, se experimentaron numerosos problemas en la purificación y posterior reactividad de los compuestos **B16** y **B17**, debido a su escasa solubilidad en la mayoría de los disolventes utilizados. Por ello, en un intento por tratar de incrementar esta solubilidad se optó por usar derivados del naftaleno sustituidos como el 6-metoxi-2-naftol, aunque sin una mejora palpable, como se indicará más adelante.

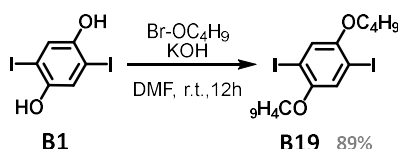


Esquema 3.2.- Ruta sintética de distintos bloques centrales **B16-B18** a partir de la alquilación del bloque común **B15**.

<sup>149</sup> A. I. Costa; L. F. V. Ferreira; J. V. Prata, *J. Pol. Sci. Part A, Pol. Chem.* **2008**, 46, 6477.

<sup>150</sup> H. M. Colquhoun; Z. Zhu; D. J. Williams; M. G. B. Drew; C. J. Cardin; Y. Gan; A. G. Crawford; T. B. Mader, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 907.

Por otro lado, para la síntesis del bloque sencillo **B19** se partió de la hidroquinona yodada (**B1**), cuyos alcoholes se alquilaron con grupos n-butilo de forma análoga a como ya se hiciera con otros bloques del *Capítulo 1* (*Esquema 3.3*). Con estas cadenas alifáticas sencillas se incrementó notablemente la solubilidad del bloque central. Además, la naturaleza activante de los grupos butoxi fue suficiente para que existiese afinidad entre el agregado tetramérico y los CNTs como se explicará en la sección de resultados.

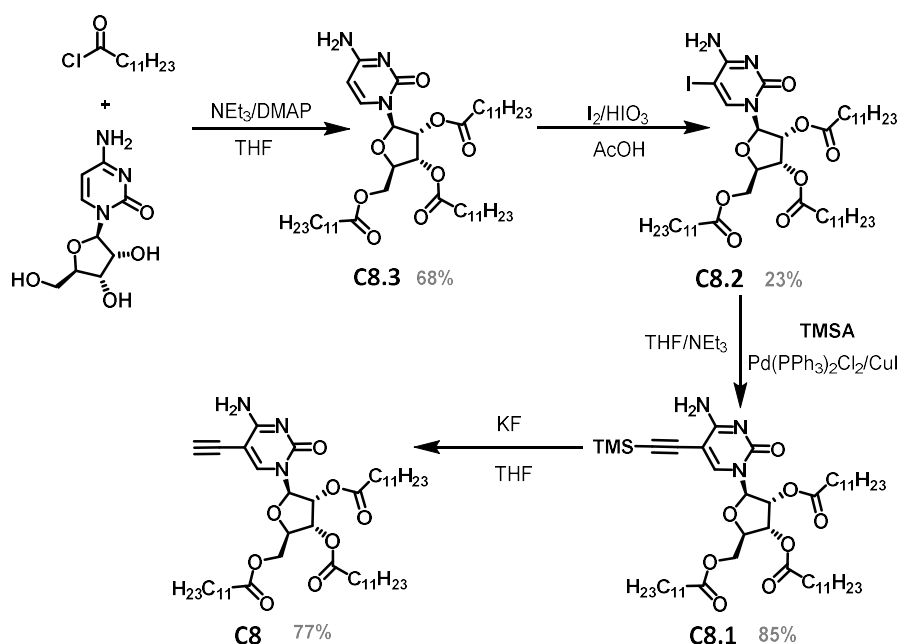


*Esquema 3.3.- Ruta sintética del bloque central B19.*

### 3.3.2 BASES NUCLEICAS

#### -DERIVADOS DE CITIDINA

La citidina final **C8** fue sintetizada a través de la ruta indicada en el *Esquema 3.4*, y que había sido optimizada previamente en el grupo de investigación. El primer paso, a diferencia de los derivados de citosina, fue la acilación de la citidina comercial usando cloruro de lauroilo, de manera que se obtiene un producto mucho más soluble que el reactivo de partida. Se puede realizar la yodación como primer paso, pero en ese caso el compuesto resultante es complicado de purificar por su baja solubilidad. A continuación, se yodó en la posición C-5 en presencia de  $\text{I}_2$  y  $\text{HIO}_3$  en ácido acético. **C8** se purificó por columna cromatográfica tras desproteger con KF el etinilo acoplado a través de una Sonogashira en condiciones estándar a **C8.2**.



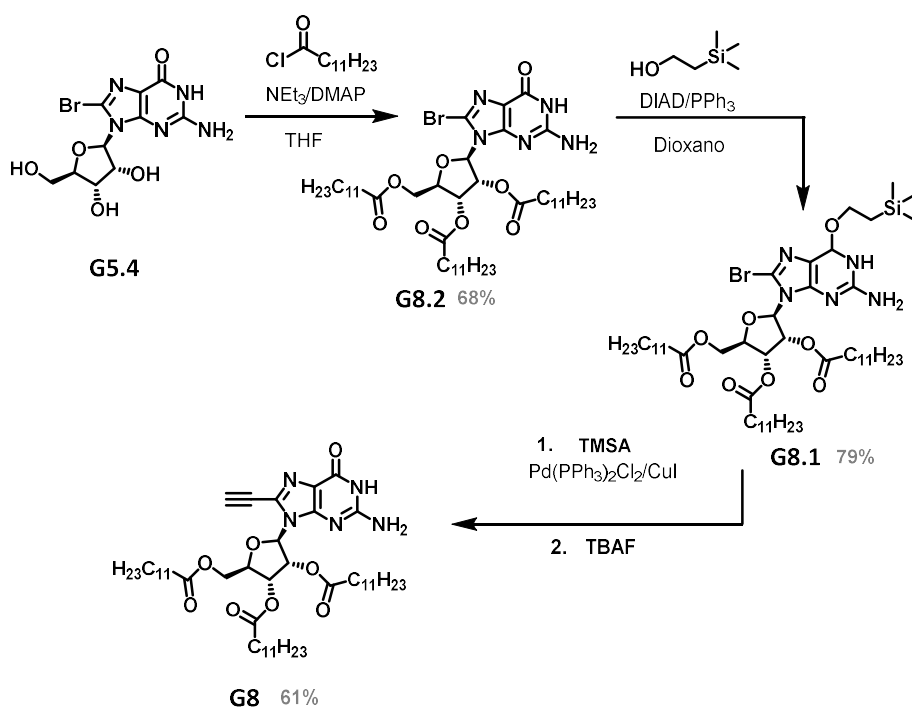
Esquema 3.4.- Ruta sintética seguida para la obtención del producto **C8**.

Igual que ocurriese con las bases del capítulo anterior (hidrosolubles) el producto final resulta ser un aceite denso imposible de precipitar. Por ello, para evitar que se produjese homoacoplamiento al almacenarlo como **C8**, debe ser guardada con el etinilo protegido (**C8.1**), y solo desprotegerlo cuando vaya a ser utilizado en la siguiente reacción.

#### -DERIVADOS DE GUANOSINA

El primer paso dado para la obtención del derivado final **G8**, fue bromar la guanosina comercial en la posición C-8 como ya se hiciera en otras ocasiones obteniéndose el producto **G5.4** (Capítulo 2).<sup>151</sup> La esterificación de los alcoholes para conseguir **G8.2**, se desarrolló usando cloruro de lauroilo comercial, con un buen rendimiento y una mejora en la solubilidad con respecto a **G5.4**. Seguidamente se protegió el carbonilo con trimetilsililetanol en presencia de DIAD y  $\text{PPh}_3$  y se acopló el TMSA por Sonogashira. La desprotección de ambos grupos poseedores de TMS en un solo paso usando fluoruro de tetrabutilamonio dio como resultado la obtención de **G8** con buenos rendimientos.

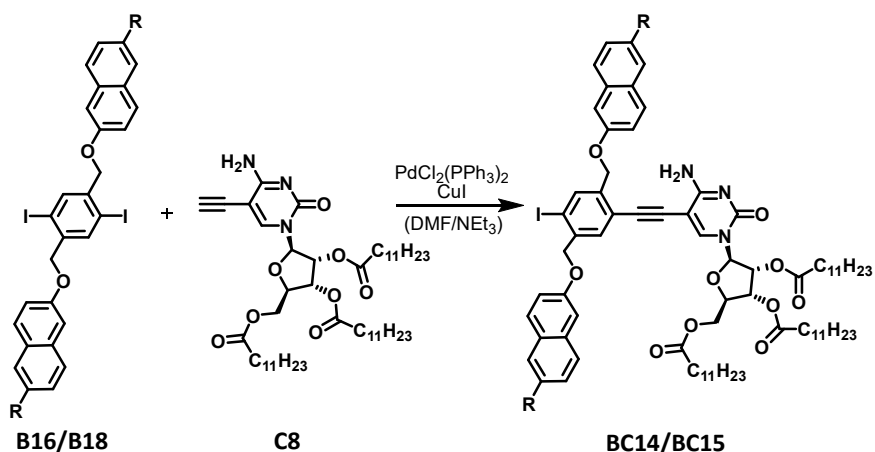
<sup>151</sup> D. González-Rodríguez; P. G. A. Janssen; R. Martín-Rapún; I. De Cat; S. De Feyter; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4710.



Esquema 3.5.- Ruta sintética para la obtención del derivado de guanosina final **G8**.

## -MONÓMEROS

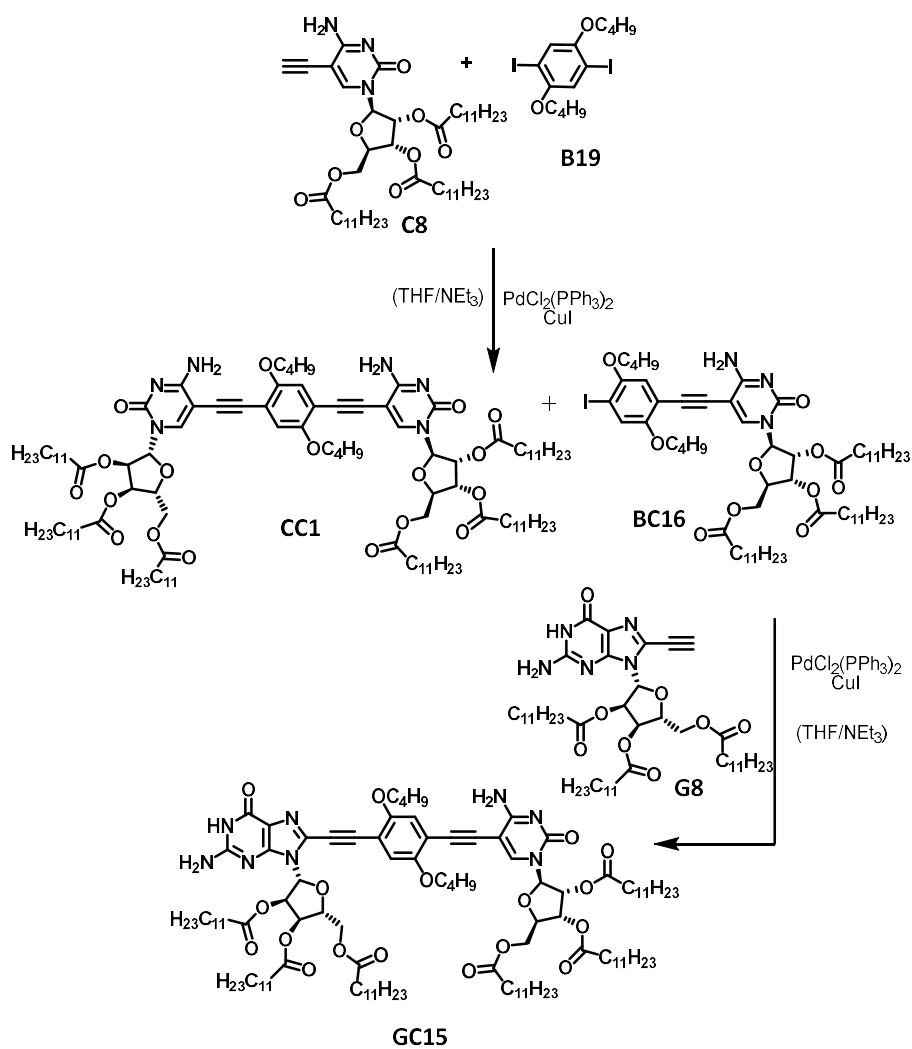
A partir de los bloques sintetizados **B16** y **B18** se llevó a cabo la primera reacción de acoplamiento con la citidina. A pesar de la baja solubilidad de los bloques centrales, la reacción pareció llegar a término gracias a la utilización de DMF como disolvente, temperaturas más elevadas de lo habitual y el control en la adición de la base. Sin embargo, la purificación del producto final fue prácticamente imposible de realizar por cromatografía en columna, en parte por la baja solubilidad del producto final y en parte por la descomposición de éste en contacto con la sílica. El bajo rendimiento obtenido en todos los casos hizo inviable proseguir la síntesis con estos bloques.



Esquema 3.6.- Reacción de Sonogashira entre los bloques **B16** y **B18** con el derivado de citidina **C8**.

La solución a estos problemas de solubilidad y purificación se obtuvo con la utilización del bloque **B19**, poseedor de dos grupos butoxi en posición *orto* a los yodos. A través de la reacción de Sonogashira con la base **C8**, se sintetizaron los productos **BC16** y **CC1** correspondientes al monoacoplamiento y el doble acoplamiento respectivamente (Esquema 3.7.). Aunque los productos de diacoplamiento en otros casos resultaban ser productos secundarios a evitar, en este capítulo se utilizará **CC1** como control en los experimentos con los CNTs como se indicará en la sección de resultados, y por ello se buscó su obtención en cantidades suficientes.

A continuación, se sometió al producto **BC16** a una segunda reacción de Sonogashira para acoplarlo con el derivado de guanosina **G8** y así poder conseguir el producto deseado **GC15**, con el que se desarrollarán los experimentos de solubilización de los nanotubos de carbono (Sección *Resultados*).



Esquema 3.7.- Ruta sintética para la obtención de los productos **CC1** y **GC15** a partir de dos reacciones de Sonogashira.

### 3.4 RESULTADOS

#### 3.4.1 ESTUDIO DEL PROCESO DE TETRAMERIZACIÓN DE GC15

Antes de comenzar a trabajar con los nanotubos de carbono, se comprobó a través de experimentos de RMN y espectroscopía óptica que el proceso de autoensamblaje de **GC15** fuese análogo a los ya observados previamente por el grupo para otros dinucleósidos similares.

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de **GC15** en disolventes apolares clorados ( $\text{CDCl}_3$  o  $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ ) confirma la existencia de las señales características de los protones unidos por enlace de hidrógeno G-C, aproximadamente 13.4 ppm para el protón de la amida de G y 10.0 ppm para el protón de la amina de C. En contraste con lo observado para polímeros supramoleculares relacionados, así como para las mezclas de los mononucleósidos en proporción 1:1, la forma y posición de estas dos señales de enlace de hidrógeno no cambian significativamente con la concentración (en un rango de  $10^{-2}$  a  $10^{-5}$  M), la temperatura o pequeñas variaciones en la composición del disolvente. Esto indica la presencia en la solución de especies con enlaces de hidrógeno especialmente estabilizadas. La proximidad de estos dos protones característicos fue confirmada en trabajos previos del grupo mediante experimentos de *NOESY* (Figura 3.12a), mientras que el tamaño del tetrámero cíclico pudo estimarse por *RMN DOSY* y *ESI Q-TOF*. También pudo corroborarse la presencia de ciclos tetraméricos de **GC15** mediante adición de disolvente polares capaces de competir por las posiciones de los enlaces de hidrógeno ( $\text{DMF-}d_7$ ) lo que resulta en la disociación del tetrámero a monómero. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN tomados a lo largo de estas valoraciones (Figura 3.12b), son de nuevo marcadamente distintas a lo que se esperaría si estuviésemos ante polímeros supramoleculares por enlaces de hidrógeno, lo que revela un fuerte comportamiento *todo o nada*. Únicamente somos capaces de detectar el monómero y la especie tetramérica cíclica en intercambio lento (en tiempos de escala de RMN), lo que estaría de acuerdo con la formación de especies cerradas estables cinética y termodinámicamente con una alta cooperatividad quelato (ya observado tanto en trabajos previos como en capítulo anteriores de esta tesis).

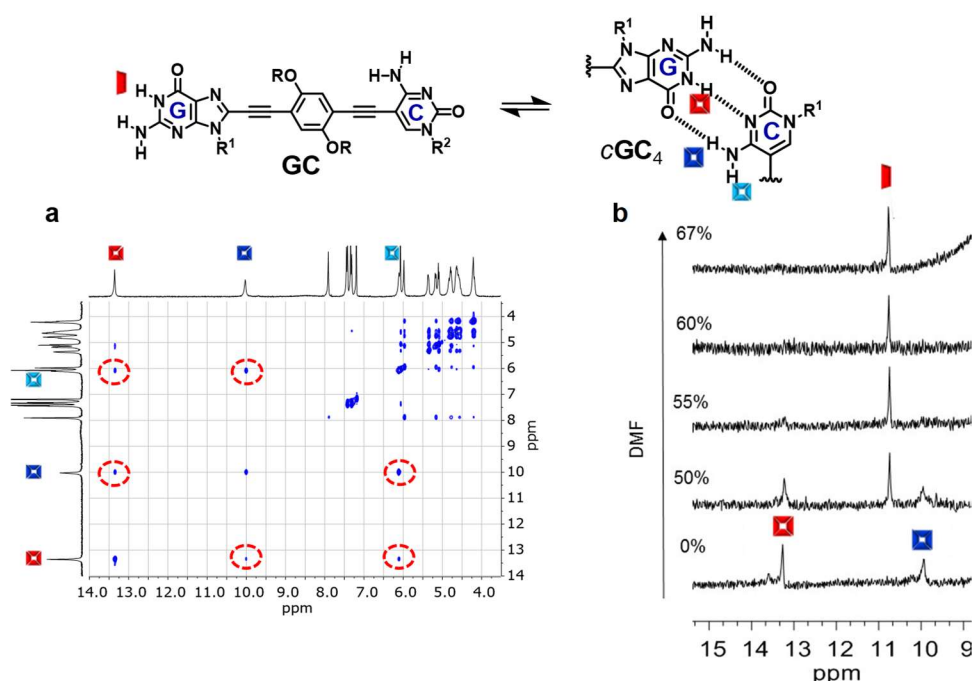


Figura 3.12.- a) Región del espectro de RMN NOESY de **GC15** en  $\text{CDCl}_3$  ( $C = 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ,  $T = 298 \text{ K}$ ); b) Evolución del espectro  $^1\text{H}$  RMN de **GC1** con la fracción de volumen de  $\text{DMF-d}_7$  sobre una solución en  $\text{CDCl}_3$  a  $C = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  y  $T = 298 \text{ K}$ .

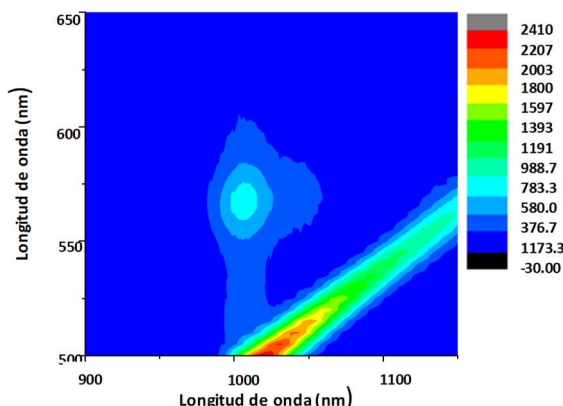
El proceso de ciclotetramerización también puede monitorizarse a través de técnicas más sensibles como la espectroscopía de absorción, emisión y dicroísmo circular (CD). Este ensamblaje cíclico está caracterizado por un desplazamiento hacia el rojo y una baja intensidad en el máximo de emisión a 505 nm, y por la presencia de un característico efecto Cotton negativo, con máximos a 340 y 387 nm y un mínimo a 428 nm. A concentraciones menores, los ciclos se disocian gradualmente a especies monoméricas, las cuales tienen máximos de emisión distintos a 421 y 455 nm y una señal dicroica nula (Figura 3.14).

En definitiva, tanto los experimentos seguidos por RMN como por técnicas espectroscópicas muestran la formación casi cuantitativa del tetrámero cíclico **GC15** en disolventes clorados apolares a temperatura ambiente y en rangos de concentración de  $10^{-2}$ - $10^{-4} \text{ M}$ . A menores concentraciones o tras la adición de disolventes polares, el tetrámero se disocia en especies monoméricas. El *grado de ciclotetramerización*, entendido éste como la fracción molar de moléculas **GC15** ensambladas como tetrámeros cíclicos en solución, puede seguirse espectroscópicamente en función de la concentración, proporcionando datos ajustables a un proceso de ciclotetramerización (véase más adelante, Figura 3.19).



### 3.4.2. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS GC15-(6,5)SWCNTs

Las dispersiones de CNT se prepararon usando SWCNTs (6,5) enriquecidos, con un diámetro principal de 0,7 nm y una polidispersidad baja (se observan SWCNTs (6,5) exclusivamente en experimentos de fotoluminiscencia, *Figura 3.13*). Este tipo de CNTs se eligieron en base a una serie de cálculos teóricos en los que se demostró que este tipo de nanotubos de carbono deberían ajustarse adecuadamente la cavidad del anillo **GC15** (*Figura 3.22*) y que será explicado más adelante.



*Figura 3.13.- Mapa de intensidades de emisión fotoluminiscente (PLE) para una muestra enriquecida de (6,5) SWCNTs (D<sub>2</sub>O, 1 % SDS, 298 K).*

Se preparó una dispersión de 0.2 mg/mL de (6,5) SWCNTs en CHCl<sub>3</sub>. Para ello se ultrasonizó durante toda la noche 1.0 mg de estos nanotubos en 1 mL de CHCl<sub>3</sub>, y posteriormente se centrifugaron a 14000 rpm durante 15 min, para eliminar los *bundles* grandes y otro tipo de impurezas carbonáceas. El sobrenadante tomado tras la centrifugación serán las dispersiones empleadas en todo el proceso. De no darse ningún otro tratamiento, estas dispersiones tienen una vida corta, precipitando claramente tras unas pocas horas. (*Imagen Figura 3.14*). Sobre el sobrenadante de SWCNTs, se añadió una solución de **GC15** en CHCl<sub>3</sub> (probándose distintas concentraciones, desde  $5.0 \cdot 10^{-4}$  a  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Estas mezclas, almacenadas en la oscuridad y examinadas a distintos tiempos, ya mostraron a simple vista una menor turbidez que aquellas suspensiones preparadas simultáneamente y a las que no se les había añadido **GC15** (*Figura 3.14*). Tras mezclar **GC15** y los SWCNTs, pudieron observarse cambios espectroscópicos cambiantes hasta que, tras aproximadamente 12 horas, las características espectroscópicas de la mezcla permanecieron constantes durante semanas y resultaron ser muy reproducibles.

Para demostrar que únicamente la presencia de tetrámeros daba lugar a una dispersión eficaz de los nanotubos de carbono, además de usarlo de control, se prepararon el mismo tipo de mezclas y usando exactamente el mismo procedimiento con **CC1** como monómero en lugar de **GC15**. En este caso, sin embargo, las dispersiones finales resultaron ser más turbias que las poseedoras de **GC15** y el proceso de precipitación de los nanotubos monocapa se produjo a las pocas horas de su preparación.

### 3.4.3. ESTUDIO DEL COMPUESTO (6,5)SWCNTs - GC15/CC1

El conjugado (6,5) SWCNTs - **GC15/CC1** se analizó por espectroscopía de absorción, CD, Raman y emisión, por TGA y por microscopías de fuerza atómica (AFM) y de transmisión electrónica de transmisión (TEM). En todos los casos se comparó con blancos de (6,5) SWCNTs, **GC15** y **CC1** en las mismas condiciones.

El espectro de absorción de estas disoluciones (*Figura 3.14b*) mostró los rasgos característicos de ambos componentes en la muestra y solo se observó una mínima desviación en el máximo de absorción. El típico fenómeno de dispersión, evidenciado por una línea base elevada, pudo verse en la dispersión original de (6,5) SWCNTs (línea negra) y en las mezclas con **CC1** y **GC15** (línea verde), si éste último se encontraba en bajas concentraciones. Sin embargo, cuando se aumentó la proporción **GC15** / (6,5) SWCNTs, la dispersión se redujo hasta que dejó de ser perceptible en el espectro de absorción (línea verde oscuro), lo cual enfatiza el alto poder dispersante de este agente. De hecho, como se ha indicado anteriormente, las mezclas **GC15** - (6,5) SWCNTs producidas eran suspensiones claras (*Figura 3.14a*) que no mostraban evidencia alguna de que los nanotubos precipitasen durante varias semanas.

La fluorescencia de **GC15** tomada excitando a 380 nm (*Figura 3.14c*), se extinguió considerablemente en presencia de (6,5) SWCNTs (línea verde oscuro). Esto es muy característico de ensamblajes no covalentes a SWCNTs y presumiblemente se deba a un proceso de transferencia de energía desde el sistema dinucleosídico  $\pi$ -conjugado, hacia los SWCNTs cuando se encuentran en contacto cercano.

Los espectros de CD de los complejos **GC15** - (6,5) SWCNTs no exhibieron diferencias importantes con **GC15** en las mismas condiciones (*Figura 3.14d*). Esto es una clara indicación de la preservación de la estructura cíclica tetramérica en presencia de (6,5) SWCNTs y de que no se disocia ni se ve afectado estructuralmente el ensamblaje por enlaces de hidrógeno. Del mismo modo, las mezclas **CC1** - (6,5) SWCNTs no mostraron señal dicroica, como ocurre con las

propias soluciones de **CC1**, debido a la imposibilidad de éste para formar especies autoensambladas que produzcan dichas señales.

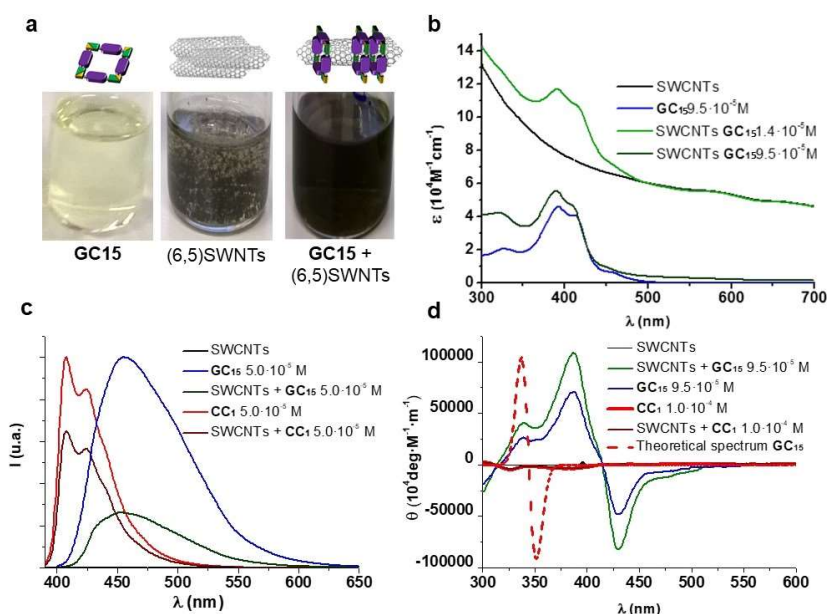


Figura 3.14.- a) De izquierda a derecha: imagen de la solución/dispersión que contienen **GC15** ( $9.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ), (6,5)SWCNTs (0.2 mg/mL) y su mezcla en  $\text{CHCl}_3$ ; (b-d) (b) Espectros de absorción (c) Espectros de emisión ( $\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$ ) (d) Espectros de CD de muestras que contienen **GC15/CC1**, (6,5) SWCNTs, o los productos formados por la mezcla de estos para distintas concentraciones.

Los análisis termogravimétricos realizados en aire con una rampa de temperatura de  $50 \text{ }^\circ\text{C/min}$  hasta alcanzar los  $800 \text{ }^\circ\text{C}$  (Figura 3.15), mostraron una carga del macrociclo que aumenta con la concentración de **GC15**, con cargas de rendimiento del 17 % para concentraciones iniciales de **GC15** de  $10^{-6} \text{ M}$  hasta del 28 % para concentraciones de  $10^{-4} \text{ M}$ .

En cuanto a los espectros Raman mostrados en la Figura 3.15, puesto que en general las muestras están constituidas por una mezcla de nanotubos de carbono, el espectro Raman corresponde a un promedio de espectros de los distintos nanotubos. Las bandas más características de los nanotubos de carbono son una banda intensa sobre  $1600 \text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la vibración fundamental (primer orden) de elongación tangencial denominada *G* y otra banda más débil, sobre  $2650 \text{ cm}^{-1}$ , denominada *G'* correspondiente a un sobretono (segundo orden). También presentan una intensa banda en la zona de  $1300 \text{ cm}^{-1}$ , denominada *D* ("Disorder induced"), indicadora de la presencia de defectos en las paredes. De este modo de la relación de

intensidades entre las bandas *D* y *G* puede extraerse información sobre el número de defectos. Por último, en el espectro Raman de CNTs monocapa, además de observarse las bandas *G*, *D* y *G'*, aparece un grupo de bandas características muy intensas centradas en  $200\text{ cm}^{-1}$ , que permiten determinar la distribución de diámetros de un muestra y que reciben el nombre de bandas o modos de respiración radial (RBM).<sup>152</sup> En este caso, los experimentos de Raman no indicaron ninguna perturbación electrónica en los (6,5) SWCNTs cuando se les añadió **GC15** o **CC1** (Figura 3.15), lo que es un buen indicador de la formación de compuestos por enlaces no covalentes.

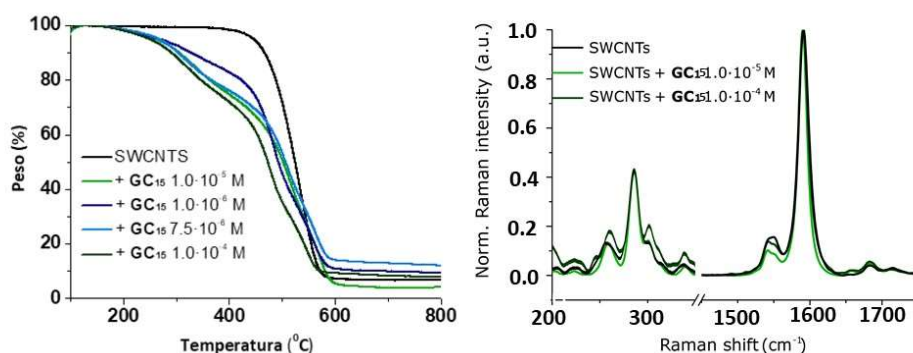


Figura 3.15.- (Izq) Análisis TGA (aire,  $50\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ) y (dcha) espectros Raman ( $\lambda_{\text{exc}} = 633\text{ nm}$ ) de muestras que contenían (6,5) SWCNTs, o la mezcla **GC15**/(6,5) SWCNTs a distintas concentraciones.

Para llegar a tener un mayor conocimiento de las interacciones entre CNTs y los ciclos autoensamblados, se realizaron distintos experimentos dependientes de la concentración que fueron analizados principalmente por espectroscopía de emisión y dicroísmo circular.

A partir de una solución de **GC15**  $4.0\cdot 10^{-4}\text{ M}$  en  $\text{CHCl}_3$  se realizaron dos diluciones en paralelo: una en ausencia y otra en presencia de (6,5) SWCNTs (Figura 3.16). Los cambios espectrales con la concentración se monitorizaron por dicroísmo circular hasta  $3.0\cdot 10^{-6}\text{ M}$  y por espectroscopía de emisión hasta  $1.0\cdot 10^{-7}\text{ M}$ . Las tendencias obtenidas de ambas técnicas se comparan en la Figura 3.16e.

Una primera observación experimental al comparar ambos experimentos de dilución en presencia de (6,5) SWCNTs fue la preservación de los rasgos característicos del tetrámero cíclico durante un mayor rango de concentración. En la evolución de los espectros de CD en función de la concentración se observó que mientras que la señal dicroica característica de **GC15** desaparece por debajo de

<sup>152</sup> C. Domingo; G. Santoro, *Opt. Pura Apl.* **2007**, *40*, 175.

aproximadamente  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M (Figura 3.16a), lo que indica la disociación del tetrámero cíclico; en presencia de (6,5) SWCNTs esta señal permaneció incluso por debajo de concentraciones de  $3.0 \cdot 10^{-6}$  M (Figura 3.16b). El grado de ciclotetramerización, entendido como la fracción molar de moléculas **GC15** asociadas como tetrámeros cíclicos (equilibrio horizontal en Figura de la sección de *Objetivos*), se calculó para cada experimento de dilución integrando el área de las señales dicroicas. La comparación de ambas tendencias, representada en círculos azules y verdes en la Figura 3.16e, sugirió que los ciclos de **GC15** estaban significativamente más estabilizados cuando se encontraban mezclados con 6.5 SWCNTs. El ajuste de estos datos a un proceso de ciclotetramerización (líneas azul y verde en Figura 3.16e) permitió calcular una constante de ciclotetramerización ( $K_T$ ) para **GC15** de  $3.2 \cdot 10^{14}$  M<sup>-3</sup>, ascendiendo hasta  $4.0 \cdot 10^{16}$  M<sup>-3</sup> para la mezcla **GC15**+(6,5) SWCNTs. Esto indica que la cooperatividad quelato se ve enormemente beneficiada en presencia de los nanotubos, de modo que la estabilidad de los ciclos tetraméricos se incrementa considerablemente.

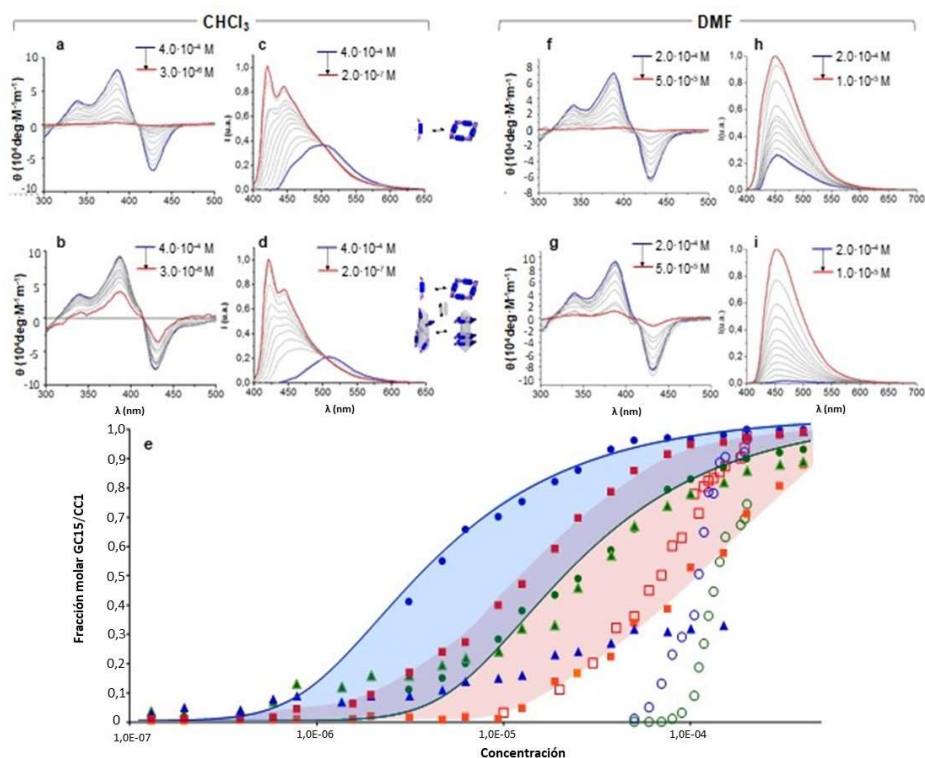


Figura 3.16.- Espectros de CD (a,b) y emisión normalizadas (c,d) de **GC15** en ausencia (a,c) o presencia (b,d) de (6,5)SWCNTs tomados a distintas concentraciones desde  $4.0 \cdot 10^{-4}$  M (espectros azules) a  $3.1 \cdot 10^{-6}$  M (CD) o  $1.3 \cdot 10^{-7}$  M (emisión) (espectros rojos). (e) Representación de: 1) la fracción molar de moléculas **GC15** ensambladas como tetrámeros cíclicos, como se determina por espectroscopía de CD (círculos) o emisión (triángulos) en ausencia (verde) o

*presencia (azul) de (6,5)SWCNTs, o 2) la fracción molar de moléculas de **GC15** (cuadrados rojos) o **CC1** (cuadrados naranjas) unidas a (6,5)SWCNTs, por estimación del grado de extinción de la emisión. Estos experimentos de dilución se hicieron en  $\text{CHCl}_3$  (formas rellenas) y DMF (formas abiertas). Las tendencias de CD en  $\text{CHCl}_3$  se ajustaron según modelos de ciclotetramerización (líneas azul y verde).*

Estos mismos experimentos de dilución se siguieron por espectroscopía de emisión estudiándose la tendencia en las fluorescencias de dos formas distintas: 1) atendiendo a la intensidad relativa, la cual puede correlacionarse con la fracción de moléculas enlazadas a CNTs (equilibrio vertical en la *Figura* de la sección de *Objetivos*); o 2) atendiendo a la forma de los espectros y la longitud de onda de emisión, la cual da información de nuevo sobre el grado de ciclotetramerización.

### ***Atendiendo a la intensidad relativa***

En el primer caso se comparó la intensidad de la emisión de **GC15** en el rango de 400-650 nm en ausencia (IGC) o presencia (IGC-CNT) de (6,5) SWCNTs para cada concentración (*Figura 3.17*). El grado de extinción de la emisión, definida como  $1 - \text{IGC-CNT}/\text{IGC}$ , se calculó y representó como cuadrados rojos en la *Figura 3.16e*. La extinción total de la emisión de las muestras a altas concentraciones, indicó una transferencia de energía de las moléculas dinucleosídicas fotoexcitadas a los CNT de manera casi cuantitativa cuando se encuentran interaccionando muy cercanamente. Estas curvas revelaron la fracción molar de **GC15** unida a (6,5) SWCNTs para cada concentración. Los resultados obtenidos parecieron indicar que a concentraciones por encima de  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M, la asociación **GC15**-(6,5) SWCNTs era prácticamente cuantitativa e iba cayendo en el rango de  $1.0 \cdot 10^{-4}$  a  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M. Esta tendencia no lineal sugiere una interacción cooperativa **GC15**-(6,5) SWCNTs que parece estar aparejada al equilibrio de ciclotetramerización.

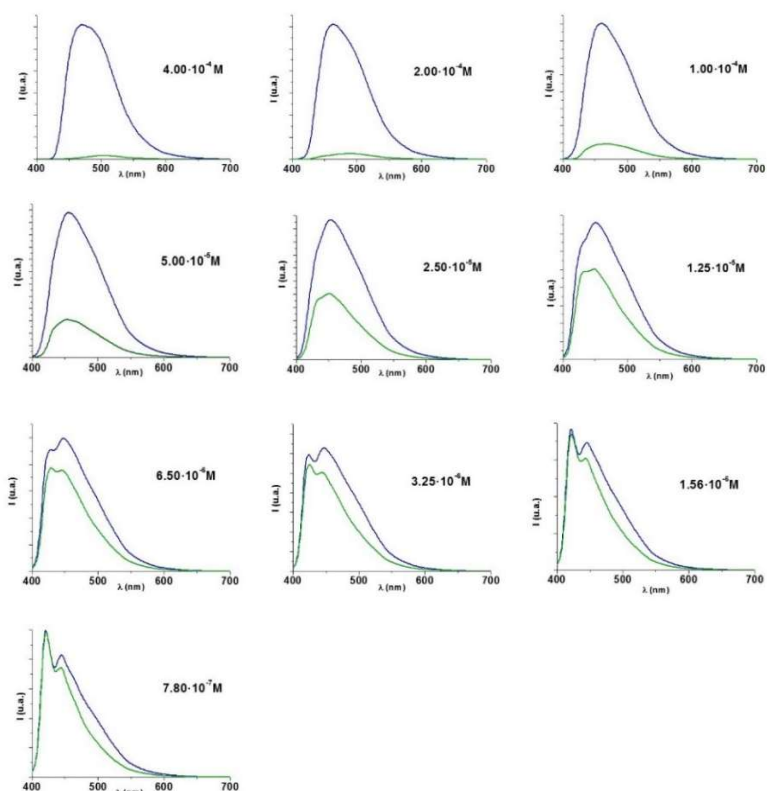


Figura 3.17.- Espectros de emisión ( $\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$ ) de **GC15** a diferentes concentraciones en  $\text{CHCl}_3$  en ausencia ( $I_{\text{GC}}$ ) (línea azul) o presencia ( $I_{\text{GC-CNT}}$ ) de (6,5) SWCNTs (línea verde).

Para comparar el monómero **GC15** con un agente dispersante semejante que no se asociase en sistemas cíclicos, se realizaron experimentos de dilución en paralelo con **CC1** en ausencia y presencia de (6,5) SWCNTs (Figura 3.18). El grado de extinción de la emisión fue asimismo calculada para cada concentración y los resultados se han representado con los cuadrados naranjas de la Figura 3.16e. La asociación **CC1** - (6,5) SWCNTs resultó ser claramente más débil y no pudo detectarse por debajo de  $1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ , una concentración a la cual aproximadamente la mitad de las moléculas de **GC15** todavía se encuentran unidas a CNTs.

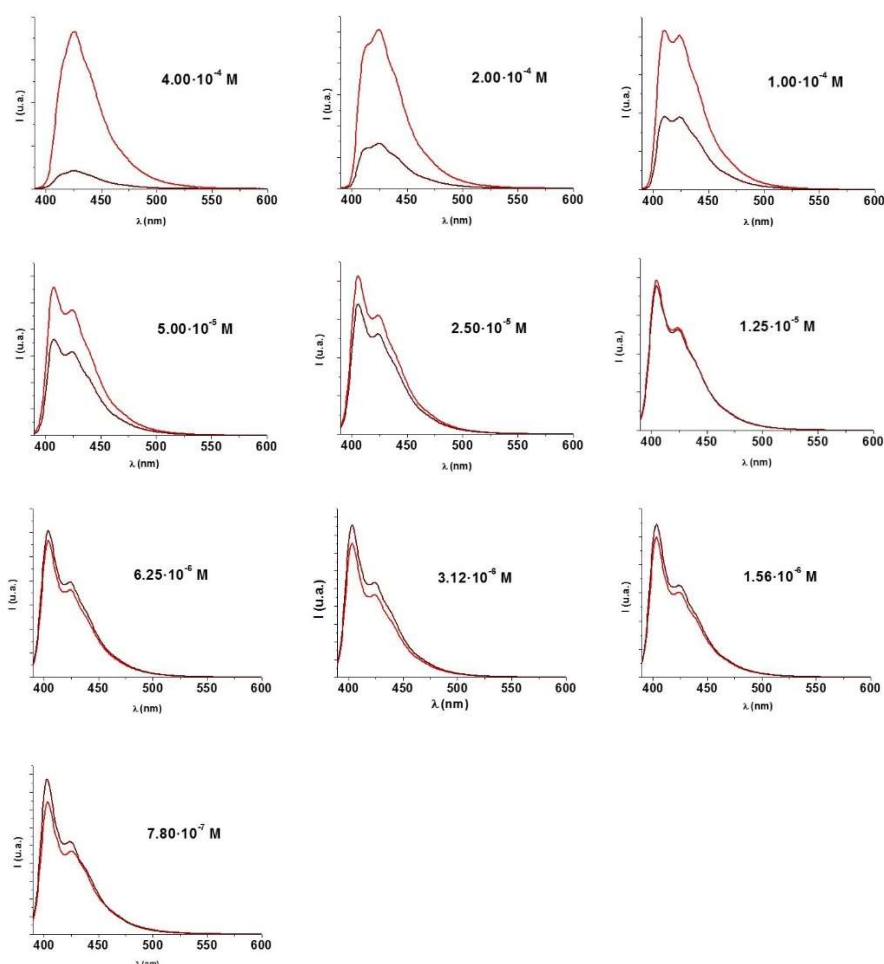


Figura 3.18.- Espectros de emisión ( $\lambda_{exc} = 380 \text{ nm}$ ) de **CC1** a distintas concentraciones en  $\text{CHCl}_3$  y en ausencia ( $I_{CC}$ ) (línea roja) o presencia ( $I_{CC-CNT}$ ) de (6,5) SWCNTs (línea marrón).

### **Atendiendo a la forma de los espectros y la longitud de onda de emisión**

En el segundo caso, el grado de ciclotetramerización se estimó analizando la forma de cada espectro de fluorescencia de las medidas de las diluciones (Figura 3.16c y 3.16d). Cuando la especie monomérica (con un máximo de emisión en  $\text{CHCl}_3$  a 421 y 445 nm.- espectro rojo en Figura 3.16c o 3.16d) se asocia en tetrámeros cíclicos, se produce un desplazamiento al rojo hasta más de 500 nm y una reducción en la intensidad de la emisión (espectro azul en Figura 3.16c o 3.16d). Debido a la experiencia en este y otros estudios, una manera de estimar el grado de ciclotetramerización usando la forma del espectro de fluorescencia, es a través del cálculo de la relación entre la intensidad de emisión por encima y debajo de una longitud de onda elegida y correlacionar estos valores con los obtenidos para



el ciclo tetramérico puro y el monómero puro. Los resultados obtenidos para cada concentración también se incluyen en la *Figura 3.16e* como triángulos verdes y azules para muestras de **GC15** sin y con CNTs, respectivamente.

La comparación de las tendencias de la asociación del tetrámero cíclico calculadas por espectroscopía de emisión y CD (triángulos y círculos verdes) demuestran una correlación bastante respetable para **GC15**. Sin embargo, en presencia de (6,5) SWCNTs, comparación entre círculos y triángulos azules, esto no ocurriría debido a que la población de **GC15**, de la que se informa en los espectros de emisión y CD, no es la misma. Mientras que las medidas de los espectros de CD son representativas de *todas* las moléculas de **GC15** en solución, los espectros de emisión, en principio dan información de la fracción de moléculas que no están unidas a los CNTs, ya que la emisión de las moléculas de **GC15** que sí que lo están está fuertemente sofocada. Como consecuencia, la forma de evolución de los espectros de emisión cuando hay presencia de CNTs exhibe, una vez más, una fuerte relación con los equilibrios de asociación de la ciclotetramerización horizontal y vertical **GC15**-(6,5) SWCNTs (*Figura de los Objetivos*). A concentraciones por encima de  $1.0 \cdot 10^{-4}$  M casi todas las moléculas de **GC15** están unidas a los CNTs y la emisión residual recogida tiene una intensidad extremadamente débil, siendo tanto la forma como las longitudes de onda representativas del tetrámero cíclico (espectro azul en *Figura 3.16d*). Sin embargo, cuando la asociación **GC15**-(6,5) SWCNTs deja de ser cuantitativa en el rango  $10^{-4}$ - $10^{-6}$  M, los espectros de emisión comienzan rápidamente a ser dominados por la fracción de moléculas de **GC15** que no están unidas a CNTs, las cuales tienen características similares a las del monómero (espectro rojo en *Figura 3.16d*) debido a que su concentración real es más baja. Esto queda reflejado en una transición muy marcada en torno a  $10^{-4}$  M (tendencia de triángulos azules en *Figura 3.16e*). En otras palabras, en el rango  $10^{-4}$  a  $10^{-6}$  M, la forma del espectro de emisión está más desplazado a la forma monomérica en presencia de CNTs, puesto que la concentración real de moléculas **GC** que emiten (la que no están unidas a CNTs) es menor que en ausencia de CNTs. Solo cuando las interacciones **GC15** - (6,5) SWCNTs comienzan a no ser importantes, por debajo de  $10^{-6}$  M, las muestras con y sin CNTs presentan una intensidad y forma de la emisión similares.

El gráfico de la *Figura 3.16e* da una descripción fiel del autoensamblaje de estos dos componentes cuando se mezclan en solución en función de la concentración. Los resultados de los experimentos de dilución en  $\text{CHCl}_3$  indican claramente que cada especie se ve beneficiada sinérgicamente con la presencia del otro. Por un lado, los ciclos son más estables en presencia de nanotubos, una ganancia que se

representa por el área en azul en la *Figura 3.16e*. Por otro lado, los nanotubos pueden albergar un gran número de moléculas como agentes dispersantes, lo que mejora la solubilidad a lo largo de un amplio rango de concentraciones en los cuales el monómero cicla (ganancia representada en el área roja en la *Figura 3.16e* cuando se compara **GC15** y **CC1**). Los enlaces de hidrógeno entre bases complementarias y las fuerzas dispersantes de Van der Waals entre el monómero y las paredes de los CNT  $\pi$ -conjugadas son interacciones no covalentes que aquí trabajan cooperativamente para construir unos compuestos **GC15** - (6,5) SWCNTs fuertemente asociados. Es importante remarcar que ciclos de menor tamaño, en los que las nucleobases se unen directamente a través del triple enlace no muestra el mismo efecto sinérgico que **GC15**, sino que se comporta como un agente dispersante regular, como **CC1**. Por otro lado, **GC15** no puede solubilizar tan eficazmente nanotubos multicapa de mayor diámetro. Ambas observaciones están de acuerdo con el modo de interacción deseada mostrado en la *Figura 3.23* donde el ciclo envuelve los nanotubos individuales, siendo la más abundante en soluciones en  $\text{CHCl}_3$ .

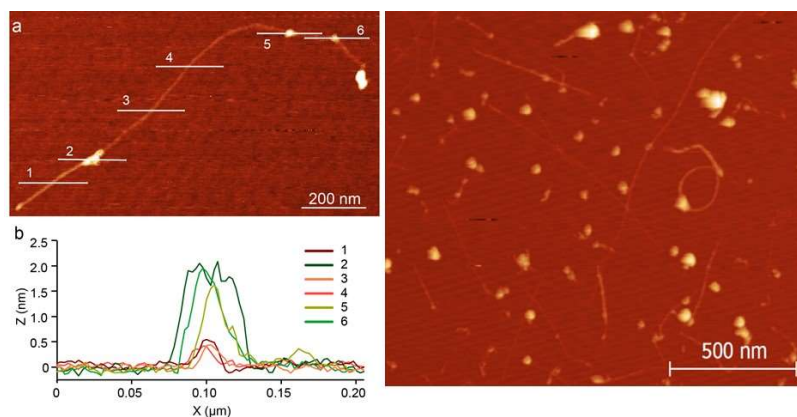
Para recuperar los (6,5) SWCNTs, se pensó en destruir el ensamblaje de estas interacciones supramoleculares a través de un incremento en la polaridad del disolvente, que rompiese los enlaces de hidrógeno sin afectar significativamente las interacciones de Van der Waals monómero - (6,5) SWCNTs. Para comprobar la efectividad de este razonamiento, se realizó el mismo tipo de experimentos de dilución con mezclas de **GC15** con y sin nanotubos añadiendo gradualmente DMF en lugar de  $\text{CHCl}_3$ . Mediante el registro de la evolución de la disociación de los ciclos por CD (*Figuras 3.16f* y *3.16g*; circunferencias azules y verdes respectivamente en la *Figura 3.16e*), y el grado de desactivación de la emisión por espectroscopía de fluorescencia (*Figuras 3.16h* y *3.16i*, cuadrados vacíos rojos en la *Figura 3.16e*) se volvió a constatar que los ciclos eran más estables en presencia de CNTs, manteniéndose sus señales características de CD con mayores cantidades de DMF que cuando **GC15** está solo (comparación de circunferencias azules y verdes). Además de la desaparición de las señales dicroicas, la emisión del monómero **GC15** se recuperó en un rango de concentración muy estrecho cuando la dispersión madre **GC15** - (6,5) SWCNTs se diluyó con DMF en lugar de  $\text{CHCl}_3$  (comparar cuadrados rojos rellenos y vacíos, lo que sugiere interacciones mucho más débiles con el CNTs en este disolvente polar).

Por último, transcurridos varios minutos tras la adición de DMF apareció un precipitado en la dispersión original que, tras lavarlo, mostró características espectroscópicas sin **GC15** residual. A pesar de la fuerte asociación y remarcable

duración de la solución **GC15**-(6,5) SWCNTs en  $\text{CHCl}_3$ , las cuales pueden mantener las propiedades ópticas originales durante semanas, el reagrupamiento y precipitación de los CNTs se produjo rápidamente cuando el disolvente fue DMF, probablemente debido a la baja eficiencia de disociación de los monómeros de **GC15** como agentes dispersantes.

### -MICROSOCOPÍA

La exploración de las suspensiones **GC15** - SWCNTs bajo microscopía de fuerza atómica (AFM) fue congruente con la idea de que los SWCNTs son encapsulados con macrociclos **GC15**. Las imágenes de AFM se obtuvieron por *spin-coating* (recubrimiento por centrifugación) de la suspensión de SWCNTs sobre mica. En la imagen de la *Figura 3.19* se pueden observar muestras de SWCNTs individualizados decorados con objetos de aproximadamente 2 nm de altura, lo que concuerda totalmente con el tamaño modelizado por *DFT* del tetramero **GC15** (explicado más adelante).



*Figura 3.19.-Imagen topográfica de AFM representativa de una suspensión del producto formado por la mezcla de (6,5) SWCNTs con **GC15** en TCE. (a) muestra un SWCNT individualizado (0,6 nm) decorado con objetos que parecen tener una altura de 2 nm. (b) Perfil de las alturas a lo largo de las líneas marcadas.*

También se examinaron las muestras por microscopía de transmisión de electrones (*TEM*) (*Figura 3.20*), donde se observa mayormente SWCNTs reagrupados, seguramente debido al modo de preparación de la muestra. Sin embargo, cuando se localizan CNTs individualizados, estos muestran una gran funcionalización en las paredes. Desafortunadamente, y en contraste con los macrociclos unidos covalentemente, hubo que desistir con los intentos por obtener imágenes de *TEM* de mayor aumento por la inestabilidad de los enlaces de hidrógeno del macrociclo orgánico, incluso a voltajes bajos (60 Kev). Ello se debió a que el material orgánico circundante al SWCNTs se degradaba

rápidamente y solo pudieron observarse fragmentos consistentes con las estructuras autoensambladas propuestas e incluso la desaparición por desintegración de dicho material bajo el haz de luz (Figura 3.21).

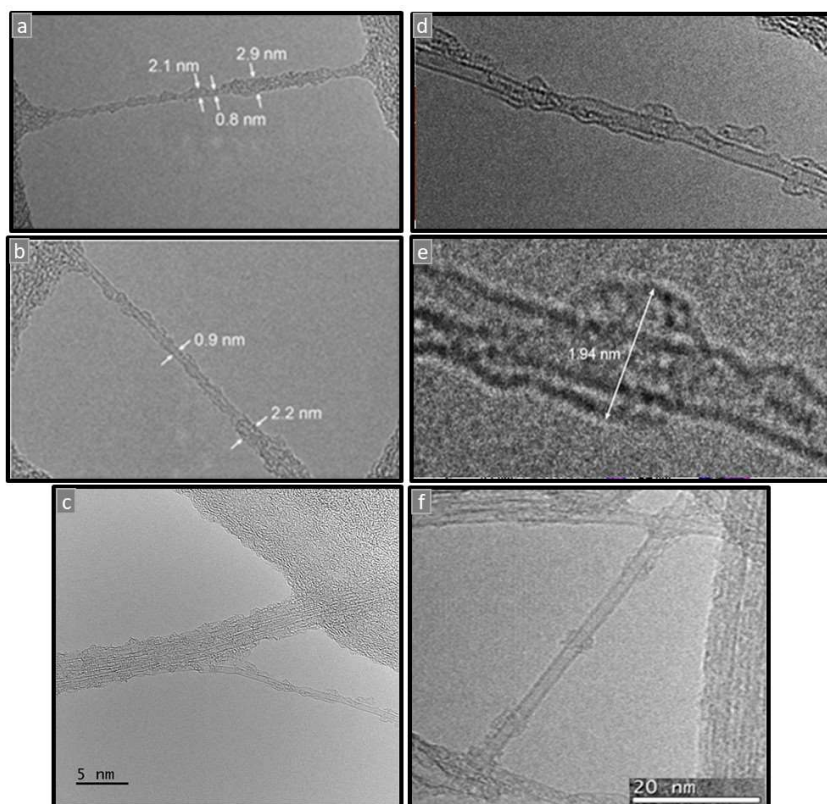


Figura 3.20.- Imágenes de TEM a distintas distancias, donde puede observarse una gran cantidad de material en torno a los nanotubos de carbono, siendo las medidas de este material circundante las esperadas para el ciclo tetramérico.

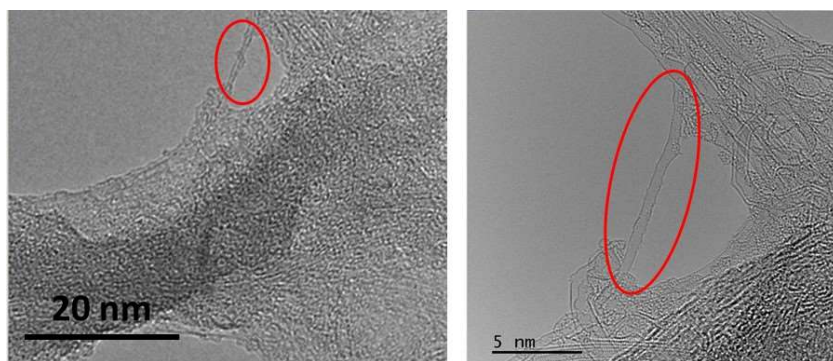


Figura 3.21.- (izquierda) Imagen de TEM de un (6,5) SWCNT rodeado de material; (derecha) imagen del mismo nanotubo desprovisto de material a su alrededor tras incidir con un haz de 60 Kev durante unos segundos.

## -CÁLCULOS TEÓRICOS

Como parte previa en el diseño del sistema de interacción anillo-tubo y de las medidas experimentales, y con el objetivo de obtener una prueba teórica de la interacción entre **cGC15** y (6,5) SWCNTs, se llevó a cabo un estudio computacional usando métodos de cálculo con DFT.

Todos los cálculos teóricos se desarrollaron a través de aproximaciones de la teoría de la función de densidad (DFT), usando la revisión C.01 del programa de empaquetamiento Gaussiano 09. Considerando las dos sustancias finales implicadas: (6,5) SWCNTs y el ciclo tetramérico **GC15**, es necesario dividir el proceso de modelado en dos etapas. La primera, investiga la estabilización del anillo tetramérico **GC15** usando unas funciones de correlación de intercambio híbridas atenuadas de Coulomb. La segunda, estudia las energías de unión de los complejos **GC15**-(6,5) SWCNTs.

Las funciones híbridas son una clase de aproximación de la energía de correlación de intercambio de la DFT que combina una fracción de intercambio exacto de la teoría Hartree-Fock con el resto de energías de intercambio de otras fuentes (*ab initio* o empírica). La aproximación híbrida para construir aproximaciones de las funciones de densidad fueron introducidas por Axel Becke en 1993.<sup>153</sup> La hibridación por intercambio Hartree-Fock (exacta) proporciona un simple esquema para mejorar el cálculo de algunas propiedades moleculares como las energías de atomización, longitudes de enlace y frecuencias vibracionales, las cuales tienden a ser pobremente descritas con simples funciones "*ab initio*".<sup>154</sup> Una de las más utilizadas es la versión B3LYP representada por Becke de 3 parámetros Lee-Yang-Parr,<sup>155</sup> desarrollada por Yanai y colaboradores<sup>156</sup> y que es precisamente la que se ha utilizado en este caso y que es dependiente de las distancias intermoleculares. Se ha demostrado que este método da una descripción mejorada de las interacciones de larga distancia y una concordancia realmente buena entre espectros de dicroísmo circular teóricas y experimentales.<sup>157</sup> En este caso se usó la función CAM-B3LYP para investigar la estabilización y las propiedades *quiro-óptico* del tetrámero cíclico **GC15**. Las

---

<sup>153</sup> A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

<sup>154</sup> J. P. Perdew; M. Ernzerhof; K. Burke, *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 9982.

<sup>155</sup> J. Stephens; F. J. Devlin; C. F. Chabalowski; M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.

<sup>156</sup> T. Yanai; D. P. Tew; N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.

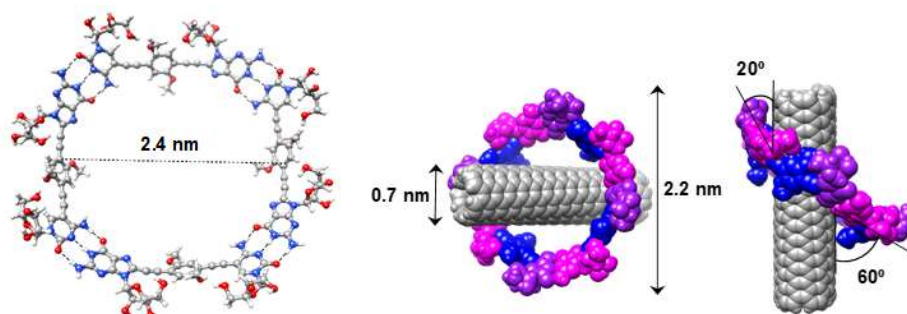
<sup>157</sup> a) B. Nieto-Ortega; J. Casado; J. T. López Navarrete; G. Hennrich; F. J. Ramírez, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3314; b) F. Di Meo; M. N. Pedersen; J. Rubio-Magnieto; M. Surin; M. Linares; P. Norman, *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 355; c) P. Rivera-Fuentes; B. Nieto-Ortega; W.B. Schweizer; J. T. López Navarrete; J. Casado; D. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3876.

energías de excitación electrónicas se obtuvieron usando un formalismo de DFT dependiente del tiempo (TD-DFT),<sup>158</sup> para lo cual se consideraron más de 20 estados de baja energía. Además, hubo que simplificar las cadenas OCOC<sub>11</sub>H<sub>23</sub> ancladas a las ribosas por grupos OH, y las cadenas butoxi del anillo central por metoxilos para reducir el coste computacional.

Por otro lado, las energías de unión de los complejos **GC15** - (6,5) SWCNTs se estudiaron usando funciones de densidad B97D corregidas de larga distancia. Estas funciones son capaces de incorporar efectos de dispersión a través de pares de potenciales tipo London. Las funciones de densidad B97D<sup>159</sup> aportan estructuras precisas en agregados supramoleculares de gran tamaño, y más concretamente para compuestos con nanotubos de carbono.<sup>160</sup>

En ambos casos se usó el set básico de Pople 3-21G\* para reducir el coste computacional.

La geometría óptima del **cGC15** pertenece a un grupo C<sub>4</sub> de simetría tal y como se describe en la *Figura 3.22*. La cavidad interna tiene una dimensión de 2.1 nm y no se conserva la planaridad. Los medios aromáticos se pliegan en un ángulo de 30 °, permitiendo que el nanotubo de carbono mantenga una fuerte interacción con el anillo. Estas dos características hacen del anillo tetramérico una elección apropiada para combinarlo (asociarse) con CNTs.



*Figura 3.22.- (De izquierda a derecha) Modelos teóricos del tetrámero cíclico **GC** y de la interacción entre éste y un SWCNT.*

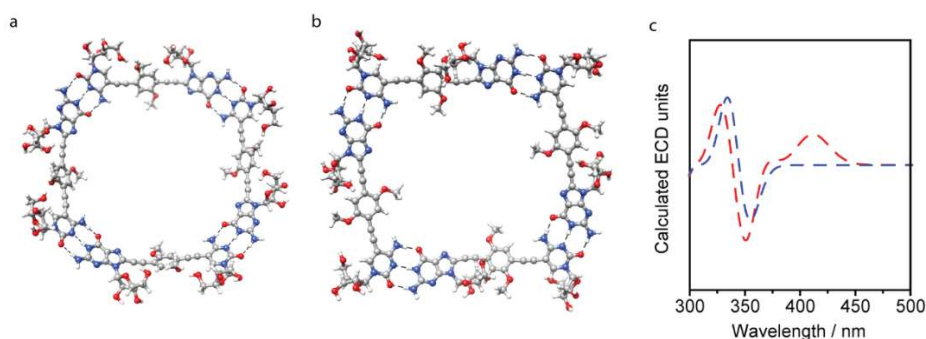
El CD puede ser considerado como una de las técnicas más poderosas para los análisis estereoquímicos, siendo sensible a la configuración absoluta al igual que

<sup>158</sup> E. Runge; E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, 52, 997; b) E. K. U. Gross; W. Kohn W, *Advances in Quantum Chemistry*, (Ed.: L. Per-Olov), Academic Press **1990**, 21, 255.

<sup>159</sup> S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787.

<sup>160</sup> S. Aljohani; A. I. Alrawashdeh; M. Z. H. Khan; Y. Zhao; J. B. Lagowski, *J. Phys. Chem. C* **2017**, 121, 4692; b) B. B. Shirvani; M. B. Shirvani; J. Beheshtian; N. L. Hadipour, *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, 8, S110; c) A. Joshi; C. N. Ramachandran, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 14040.

a las características conformacionales, las cuales no pueden apreciarse en espectros de absorción ordinarios. Teniendo en cuenta esto, en la *Figura 3.14d*, se representa en la línea de puntos rojos los espectros de CD calculados para la estructura optimizada de **cGC15**. En ella puede observarse una coincidencia realmente buena entre los resultados teóricos y los experimentales. Además, se observa una dependencia de los espectros de dicroísmo con la simetría del macrociclo. En la *Figura 3.23*, se muestra el espectro calculado para una estructura de **cGC15**, cercana en energía, pero sin eje de simetría C<sub>4</sub>. Sólo cuando se mantiene este eje C<sub>4</sub>, se obtiene una coincidencia perfecta entre los resultados experimentales y teóricos (con la excepción de la estructura vibracional del efecto Cotton positivo). Por ello, podemos concluir que la simetría no se rompe tras la formación del conjugado (6,5) SWCNTs - **cGC15** y **solo si el SWCNTs está dentro de la cavidad del anillo de cGC15, el tetrámero no se deforma y la simetría C<sub>4</sub> se conserva.**



*Figura 3.23.- Estructura optimizada de ciclos tetraméricos **GC15** a) simétrico y b) asimétrico; c) Espectros de dicroísmo circular de ambos conformémeros (azul: simétrico, rojo: asimétrico).*

En la *Figura 3.23* se muestran las estructuras correspondientes a los ciclos tetraméricos **GC15** según se dispongan las ribosas de forma simétrica o asimétrica. A partir de estas dos conformaciones se calculó el espectro de dicroísmo teórico (*Figura 3.23c*) y que muestra cómo la señal de la especie asimétrica presenta una banda con un máximo en torno a 400 nm de la que carece la especie simétrica. Por comparación con los espectros experimentales, podemos concluir que el tetrámero cíclico que se tiene en disolución en todos los casos corresponde a aquel con conformación simétrica.

Para tener una segunda prueba de la disposición entre ambas especies, se calculó la intensidad de la interacción entre el anillo **cGC15** y los SWCNTs por interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$  en el rango de 3.2-3.5 Å. Entre todas las posibles combinaciones (*Figura 3.24*), se observó una ganancia en la energía de estabilización cuando los



macrociclos están en torno al nanotubo (interacción IV *Figura sección Objetivos*), con respecto al enlace externo del anillo con la superficie del nanotubo (interacción III en *Figura sección Objetivos*), y cuando los macrociclos se inclinan con respecto al eje del tubo, para maximizar las interacciones no covalentes.

Definición de energía de interacción

$$E_{int} = E_{cGC15/(6,5)SWCNTs} - (E_{(6,5)SWCNT} - E_{(cGC15)})$$

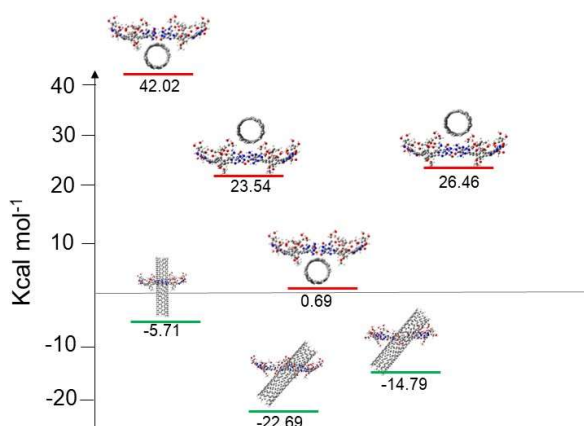


Figura 3.24.- Parámetros de energía (Kcal·mol<sup>-1</sup>) para distintas configuraciones del complejo **GC15**-(6,5) SWCNTs.



### 3.5. Conclusiones

Se ha explorado una nueva estrategia (aproximación) para solubilizar SWCNTs en disolventes apolares que depende de la formación del macrociclo entorno a las paredes de nanotubos, lo que lleva a una “**desagregación**” **eficiente** estos.

El uso de interacciones no covalentes cooperativas en el proceso, proveen a esta asociación entre SWCNTs y el tetrámero cíclico **cGC15** de la reversibilidad necesaria para una **recuperación sencilla y efectiva** del material original.

La combinación de las metodologías basadas en DFT teórico, técnicas espectroscópicas, así como microscopías de AFM y TEM, proporcionan una evidencia sólida de que el modo de **asociación preferente** es aquel en el que los tetrámeros cíclicos enlazados por enlaces de hidrógeno se encuentran **abrazando el nanotubo** tal y como se describe en el modelo IV de la *Figura 3.11*.

Además, la comparación entre los experimentos de dilución realizados con **GC15** en ausencia o presencia de (6,5) SWCNTs, dio un entendimiento más en profundidad de los **beneficios** mutuos obtenidos con la combinación de estas dos especies:

-Por un lado, la estabilidad de los anillos tetraméricos se aumentó en presencia de los CNTs, presumiblemente debido a la interacción de más de un monómero **GC15** con las paredes del tubo.

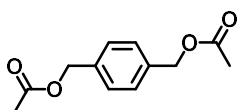
-Por otro lado, el nanotubo puede albergar el agente dispersante cíclico a lo largo de un gran rango de concentraciones, lo cual lleva a la generación de soluciones de (6,5) SWCNTs claras y de gran duración.

En el futuro tratará de estudiarse si estos ciclos tetraméricos autoensamblados pueden extraer selectivamente CNTs en función de su diámetro y/o quiralidad.

### 3.6. Parte Experimental

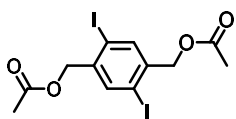
#### 3.6.1. Síntesis y Caracterización

##### -BLOQUES CENTRALES



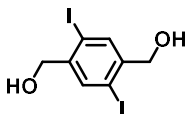
**B15.3.** *¡Error! Marcador no definido.* Sobre una suspensión del bloque de partida (4 g, 28.95 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (8.2 mL, 86.86 mmol) y THF (6 mL) se añade la piridina (7 mL, 86.86 mmol), pasando de una suspensión turbia y blanquecina a una reacción transparente e incolora. Se deja que transcurra la reacción bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante toda la noche y se adicionan 8 mL de H<sub>2</sub>O y se deja agitando durante 1 h. Se diluye todo en Et<sub>2</sub>O (40 mL) y se extrae, para lavarlo consecutivamente con H<sub>2</sub>O (12 mL), HAcO (aq) 10% (12 mL), H<sub>2</sub>O (12 mL), NaOH (10%, 12 mL), salmuera (12 mL). Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 5.62 g de **B15.3** como un sólido blanco de bajo punto de fusión. (88 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.36 (s, 4H, Ar-**H**), 5.10 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), 2.1 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>)



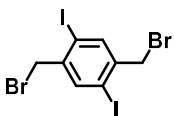
**B15.2.** En un matraz se pesan **B15.3** (14.5 g, 65.2 mmol), I<sub>2</sub> (13.2 g, 52.1 mmol) y HIO<sub>3</sub> (5.05 g, 28.7 mmol) y se disuelven en una mezcla con HAcO (36.3 mL), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3.63 mL), H<sub>2</sub>O (3.63 mL) y CCl<sub>4</sub> (5.08 mL) poniéndose a reflujo hasta que acabe la reacción. Se deja enfriar y sobre ella se vierte una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. El precipitado que aparece se filtra y lava con abundante MeOH para dar 13 g de **B15.2** (42 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.48 (s, 2H, Ar-**H**), 5.10 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), 2.1 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>).



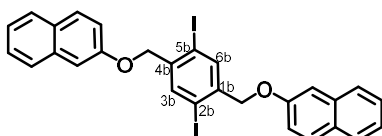
**B15.1.** Se suspenden 13 g de **B15.2** (27.4 mmol) en MeOH (22 mL) y sobre esa suspensión se añade 145 mL de NaOH (aq) 10 %. Se pone a reflujo durante toda la noche y concluida la reacción se filtra el precipitado en un embudo Büchner y se lava con MeOH, obteniéndose el producto **B15.1** como un sólido blanco sin necesidad de más purificación (9.5 g, 89 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.48 (s, 2H, Ar-**H**), 5.35 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-OH).



**B15.** Se disuelven 8.1 g de **B15.1** (20.78 mmol) en 161 mL de THF y bajo atmósfera inerte se añaden CBr<sub>4</sub> (17.56 g, 51.93 mmol) y PPh<sub>3</sub> (13.62 g, 51.9 mmol) dejando que reaccione a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras comprobar que se ha consumido todo el bloque de partida se añade MeOH abundante y se filtra el sólido, para recristalizarlo posteriormente en CHCl<sub>3</sub>. Se obtienen 7 g de **B15** (66 %).

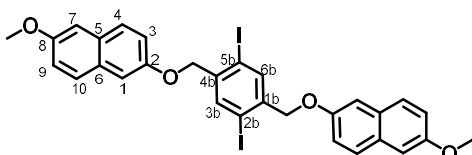
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = δ 7.90 (s, 2H, Ar-**H**), 4.48 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-Br).



Para la síntesis de **B16**, **B17** y **B18** se ha optado por una modificación del procedimiento indicado en la bibliografía. **Error! Marcador no definido.** Se disuelve 2-naftol (486 mg, 4.17 mmol) en DMF anh., se enfría a 0 °C y se añade

cuidadosamente NaH (176 mg, 4.42 mmol). Tras dejar que alcance temperatura ambiente se vuelve a enfriar a 0 °C, se adiciona el bloque **B15** (1 g, 1.94 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Entonces se añade H<sub>2</sub>O y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se elimina el disolvente y el residuo blanco que queda se suspende en una mínima cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtrándolo a continuación en papel de filtro. El sólido blanco obtenido es nuestro producto final **B16**

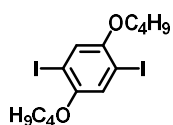
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Tetrachloroethane-*d*<sub>2</sub>) δ(ppm) = 8.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H<sup>6b,3b</sup>**), 7.76 (, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.49 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-O).



**B18.** El procedimiento seguido es exactamente el mismo que el utilizado para la síntesis del bloque **B16**. Se disuelve 6-metoxinaftalen-2-ol (749 mg, 4.17 mmol) en DMF anh., se enfría a 0 °C y se añade

cuidadosamente NaH (177 mg, 4.42 mmol). Tras dejar que alcance temperatura ambiente se vuelve a enfriar a 0 °C, se adiciona el bloque **B15** (1 g, 1.94 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Entonces se añade H<sub>2</sub>O y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se elimina el disolvente y el residuo blanco que queda se suspende en una mínima cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtrándolo a continuación en papel de filtro. El sólido blanco obtenido es nuestro producto final **B18**

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 8.10 (s, 2H, **H<sup>3b,6b</sup>**), 7.72 (t, *J* = 9.0 Hz, 4H, **H<sup>4,10</sup>**), 7.29 – 7.11 (m, 8H, **H<sup>1,3,7,9</sup>**), 5.12 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-O), 3.95 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>).



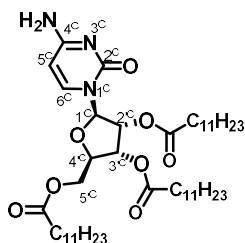
**B19.** La síntesis de **B19** sigue el procedimiento explicado ya anteriormente en la parte experimental del *Capítulo 1*. En este caso se han usado 1-bromobutano (121 mmol, 13.05 g) añadido gota a gota sobre una solución de **B1** (55.26 mmol, 20 g) y KOH (166 mmol, 9.3 g) en 200 mL de DMF seca a cero grados. Tras toda la noche en

agitación la reacción se habrá completado, por lo que se filtra el KOH y se elimina la DMF al rotavapor. A continuación, el residuo resultante se lava con iPr<sub>2</sub>O, seguido de HCl(aq) 0.1 M y finalmente se seca con MgSO<sub>4</sub>. El crudo obtenido se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla Ciclohex/DCM (4:1) como eluyentes (89 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 7.18 (s, 2H, Ar-**H**), 3.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, O-CH<sub>2</sub>-), 1.83-1.74 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.60-1.47 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, -CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 152.8, 122.7, 86.3, 70.0, 31.2, 19.3, 13.8.

## -DERIVADOS DE CITOSINA

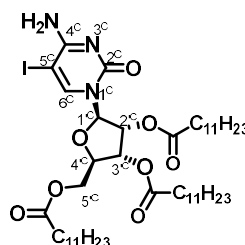


**C8.3.** En un matraz de 1 L (equipado con un agitador magnético) se disuelven en THF<sub>anh</sub> (250 mL) la citidina comercial (10 g, 41.1 mmol) y DMAP (1.01 g, 8.2 mmol). A continuación, se adiciona NEt<sub>3</sub> (25.8 mL, 184.5 mmol) y se enfría todo a 0 °C. Finalmente se gotea el cloruro de lauroilo (9.4 mL, 127.5 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y el aceite residual se

redissuelve en AcOEt, lavándose sucesivamente con NaHCO<sub>3sat</sub> y H<sub>2</sub>O (3 x150 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente *in vacuo* hasta sequedad. El residuo es finalmente purificado por cromatografía en silica gel eluída con Ciclohex/AcOEt (6:1). **C8.3** se obtiene como un sólido amarillo con un 56 % de rendimiento (18 g).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 9.24 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sup>6c</sup>), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sup>5c</sup>), 6.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H<sup>1c</sup>), 5.39 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H, H<sup>2c</sup>), 5.30 (dd, *J* = 7.0, 4.0 Hz, 1H, H<sup>4c</sup>), 4.44-4.26 (m, 3H, CH<sub>2</sub><sup>5c</sup>, H<sup>3c</sup>), 2.46-2.81 (m, 6H, OCO-CH<sub>2</sub>-), 1.75-1.48 (m, 6H, OCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.26 (m, 54H, OCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-), 0.95-0.76 (m, 9H -CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 173.0, 172.2, 172.1, 162.9, 154.8, 143.8, 97.1, 89.1, 80.0, 73.7, 69.5, 62.6, 37.7, 34.1, 33.8, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 24.9, 24.8, 24.7, 22.7, 14.1.



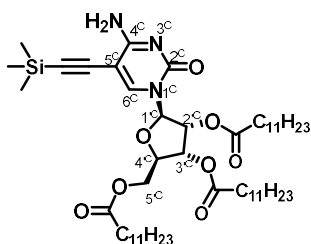
**C8.2.** Sobre una solución de **C8.3** (4.1 g, 5.19 mmol) en 40 mL de ácido acético, se adicionan I<sub>2</sub> (1.449 g, 5.7 mmol) y HIO<sub>3</sub> (1.004 g, 5.7 mmol). La mezcla se agita a 40 °C y se sigue por TLC. Una vez completada la reacción, se deja enfriar, se filtra el exceso de HIO<sub>3</sub> y se extrae la solución con AcOEt/Et<sub>2</sub>O (1:1), lavándose después con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> (sat.), y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (sat.). La fase orgánica es entonces secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada *in vacuo*. El residuo final es purificado

por columna cromatográfica en silica gel usando Ciclohex/AcOEt (4:1) como eluyente. Se consiguieron 1.1 g de **C8.2** (23%) en forma de aceite amarillo.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 9.05 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-H), 7.85 (s, 1H, H<sup>6c</sup>), 6.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H<sup>1c</sup>), 5.73 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-H), 5.49-5.13 (m, 2H, H<sup>2c</sup>, H<sup>4c</sup>), 4.42-4.26 (m, 3H, CH<sub>2</sub><sup>5c</sup>, H<sup>3c</sup>), 2.44-2.19 (m, 6H, OCO-CH<sub>2</sub>-), 1.61 (m, 6H, OCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.23 (m, 54H, OCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-), 0.94-0.78 (m, 9H, -CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 173.1, 172.3, 172.2, 163.8, 154.3, 146.2, 88.3, 79.8, 73.6, 69.4, 62.5, 57.6, 37.3, 35.4, 34.3, 33.9, 33.8, 33.4, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.2, 24.8, 24.7, 22.7, 14.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* 916.4984 [M+H]<sup>+</sup>.



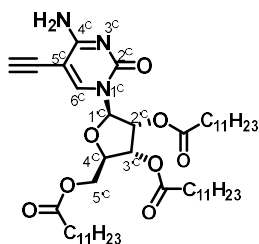
**C8.1** se obtiene a través del procedimiento indicado para otras reacciones de Sonogashira. Tras desoxigenar con argón a través de varios ciclos *freeze-pump-thaw* una mezcla 4:1 de THF/NEt<sub>3</sub>, ésta es añadida sobre un sistema que contiene **C8.2** (2.65 g, 2.89 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40.0 mg, 0.06 mmol) y CuI (6.0 mg, 0.02 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante unos minutos y entonces se añade gota a gota el TMSA (1.2

mL, 8.7 mmol). La reacción se agita a 40 °C durante 24 h hasta que se completa. Entonces, se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica con Ciclohex/AcOEt (4:1). El producto **C8.1** se obtiene como un aceite amarillo (85%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 8.62 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 7.78 (s, 1H, **H**<sup>6c</sup>), 6.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, **H**<sup>1c'</sup>), 5.84 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 5.43-5.21 (m, 2H, **H**<sup>2c'</sup>, **H**<sup>4c'</sup>), 4.43-4.28 (m, 3H, CH<sub>2</sub><sup>5c'</sup>, **H**<sup>3c'</sup>), 2.48-2.23 (m, 6H, OCO-CH<sub>2</sub>-), 1.70-1.52 (m, 6H, OCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.26 (m, 54H, OCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-), 0.95-0.79 (m, 9H, -CH<sub>3</sub>), 0.22 (s, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 173.4, 173.1, 172.4, 172.4, 167.7, 153.9, 143.6, 101.9, 95.5, 92.5, 88.3, 79.8, 73.8, 69.6, 62.7, 37.4, 35.5, 34.2, 34.0, 33.9, 33.5, 32.0, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.3, 25.0, 24.9, 22.8, 14.2.

**MS (FAB+):** *m/z* = 886.6 [M+H]<sup>+</sup>.



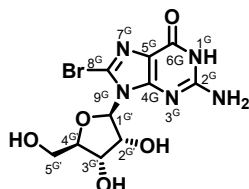
**C8.** En un matraz equipado con un agitador magnético se pesa **C8.1** (1.232g, 1.39 mmol) y se disuelve en 40 mL de una mezcla THF/MeOH (1:1). A continuación, se añade a temperatura ambiente y lentamente KF (121 mg, 2.08 mmol) a lo largo de 30 min, agitándose la mezcla durante 1 h hasta que se consume toda la **C8.1** de partida. Para favorecer que precipite el KF se adiciona tolueno y se filtra la mezcla sobre celita. El disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose **C8** como un aceite marrón (77%) por purificación cromatográfica en silica gel eluida con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (50:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 8.42 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 7.90 (s, 1H, **H**<sup>6c</sup>), 6.05 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, **H**<sup>1c'</sup>), 5.94 (s, 1H, C<sup>4c</sup>NH-**H**), 5.36 (dd, *J* = 5.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, **H**<sup>2c'</sup>), 5.27 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, **H**<sup>4c'</sup>), 4.33 (s, 3H, CH<sub>2</sub><sup>5c'</sup>, **H**<sup>3c'</sup>), 3.33 (s, 1H, C≡CH), 2.45-2.21 (m, 6H, OCO-CH<sub>2</sub>-), 1.68-1.48 (m, 6H, OCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 54H, OCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-) 0.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H -CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 173.0, 172.2, 172.0, 164.7, 153.7, 144.1, 90.9, 88.6, 83.9, 79.6, 74.9, 73.7, 69.2, 62.3, 34.1, 33.8, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 24.8, 24.7, 22.7, 14.1.

**HRMS (FAB+):** *m/z* 836.5760 [M+Na]<sup>+</sup>.

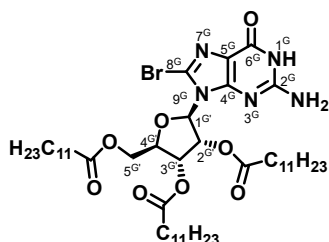
## -DERIVADOS DE GUANOSINA



**G5.4.**<sup>29</sup> En un matraz con 166 mL de mezcla MeCN/H<sub>2</sub>O (4:1) se disuelve la guanosina comercial (10 g, 35 mmol). Sobre esta disolución se va añadiendo la NBS (9.4 g, 52.9 mmol) a lo largo de 30 minutos. La reacción se completa en 1 h y tras filtrarse sobre papel de filtro, el residuo resultante se lava con acetona fría. **G5.4** se obtiene como un sólido blanco (11.4 g, 90 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ (ppm) = 10.81 (s, 1H,  $\text{NH}^{1\text{G}}$ ), 6.49 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}$ -NH<sub>2</sub>), 5.69 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{1\text{G}'}$ ), 5.44 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{2\text{G}'}$ ), 5.08 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{3\text{G}'}$ ), 5.05-4.97 (m, 1H,  $\text{C}^{3\text{G}'}$ -OH), 4.95-4.86 (m, 1H,  $\text{H}^{4\text{G}'}$ ), 4.14 (q,  $J$  = 5.0 Hz, 1H,  $\text{C}^{2\text{G}'}$ -OH), 3.90-3.82 (m, 1H,  $\text{C}^{5\text{G}'}$ -OH), 3.66 (dt,  $J$  = 11.0, 5.0 Hz, 1H,  $\text{CH}^{5\text{G}'}$ ), 3.52 (dt,  $J$  = 12.0, 6.0 Hz, 1H,  $\text{CH}^{5\text{G}'}$ ).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$ (ppm) = 155.4, 153.4, 121.1, 89.6, 85.8, 70.5, 70.2, 62.0



**G8.2.**<sup>161,162</sup> **G5.4** (4 g, 11.0 mmol) y DMAP (267 mg, 2.2 mmol) son pesados en un matraz al que se deja bajo atmósfera de Ar y disueltos con 400 mL de DMF anh. Tras agitar la mezcla durante unos minutos a temperatura ambiente se añaden la NEt<sub>3</sub> (2.4 mL, 17 mmol) y el cloruro de lauroilo (7.62 mL, 33.0 mmol). La mezcla resultante se agita a 130 °C hasta que se consume toda la **G5.4**. Completada la reacción, se añade

MeOH (7 mL) y se deja agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purifica directamente por cromatografía en gel de sílica eluida con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (60:1). **G8.2** se consigue como un sólido blanco con un 68 % de rendimiento (6.8 g)

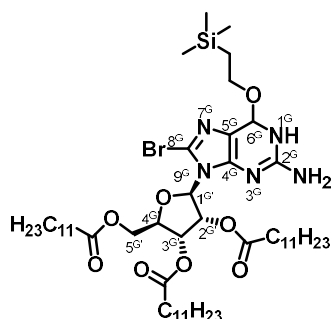
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 11.94 (s, 1H,  $\text{NH}^{1\text{G}}$ ), 6.30 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}$ -NH<sub>2</sub>), 5.94 (s, 2H,  $\text{H}^{1\text{G}'}, 2\text{G}'$ ), 4.41 (d,  $J$  = 44.5 Hz, 4H,  $\text{H}^{3\text{G}'}, 4\text{G}'$ ,  $\text{CH}_2^{5\text{G}'}$ ), 2.58-2.04 (m, 6H, OCO-CH<sub>2</sub>-), 1.77-1.09 (m, 54H, -CH<sub>2</sub>-), 0.8 (m, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 179.2, 173.6, 172.3, 172.1, 172.0, 158.4, 157.7, 153.4, 152.4, 121.9, 117.8, 116.7, 88.4, 79.7, 72.0, 70.3, 62.9, 34.1, 34.0, 33.9, 33.8, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 25.1, 24.8, 22.7, 14.1.

HRMS (MALDI):  $m/z$  932.4917 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>161</sup> B. Zhang, Z. Cui, L. Sun *Org. Lett.* **2001**, 3, 275.

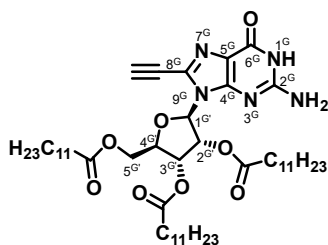
<sup>162</sup> Y. Xu, H. Jin, Z. Yang, L. Zhang *Tetrahedron* **2009**, 65, 5228.



**G8.1.** En un matraz se pesan **G8.2** (6.8 g, 7.48 mmol),  $\text{PPh}_3$  (7.5 g, 28.61 mmol) y DIAD (1.24 mL, 6.27 mmol) y se disuelven en dioxano seco (140 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar hasta que el sólido se disuelve totalmente y entonces se gotea el 2-trimetilsililetanol (1.72 mL, 11.96 mmol), dejándose todo en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Finalmente se elimina el disolvente a presión reducida y el aceite resultante es purificado por cromatografía de

columna en gel de sílice usando una mezcla Hex/AcOEt (10:1) como eluyente. (5.97 g, 79 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.33 (s, 1H,  $\text{NH}^{1\text{G}}$ ), 6.28 (dd,  $J$  = 5.5, 4.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{1\text{G}}$ ), 6.09 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H,  $\text{H}^{2\text{G}}$ ), 5.99 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{4\text{G}}$ ), 4.95 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}$ - $\text{NH}_2$ ), 4.59-4.49 (m, 3H,  $\text{H}^{3\text{G}}$ ,  $\text{CH}_2^{5\text{G}}$ ), 4.41-4.30 (m, 2H, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ Si), 2.40-2.30 (m, 4H, OCO- $\text{CH}_2$ -), 2.29-2.14 (m, 2H,  $\text{C}^{5\text{G}}$  OCO- $\text{CH}_2$ -), 1.71-1.46 (m, 2H, OCH $_2$ - $\text{CH}_2$ -Si), 1.40-1.10 (m, 48 H, - $\text{CH}_2$ -), 0.94-0.62 (m, 9H, - $\text{CH}_3$ ), 0.08 (s, 9H, Si-( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ).



**G8.** El producto **G8** final se prepara según el procedimiento estándar para un acoplamiento de Sonogashira de **G8.1** con TMSA, seguido de la desprotección del grupo TMS. ambiente. **G8.1** (5.97 g, 5.9 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (46.0 mg, 0.06 mmol) y CuI (8.0 mg, 0.02 mmol) se disuelven en THF/ $\text{NEt}_3$  (4:1, 80 mL), previamente desoxigenado a través de ciclos *freeze-pump-thaw*. Sobre esta disolución se añade gota a gota el TMSA (1.2 mL, 10 mmol) y se agita todo

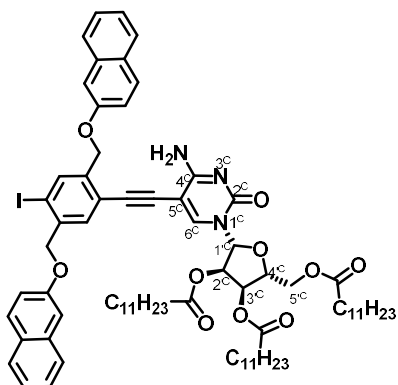
a 40 °C durante 24 h hasta que se consume completamente **G8.1**. Se filtra la mezcla de reacción sobre celita y se evapora el disolvente. El crudo es directamente desprotegido por la adición de TBAF·3H $_2$ O (2.52 g, 8 mmol) sobre el crudo en 80 mL de THF. Tras 1 h la reacción concluye y el disolvente se evapora a presión reducida. El aceite marrón obtenido se purifica por columna en gel de sílice usando  $\text{CHCl}_3$ /MeOH (20:1) como eluyente. **G8** se obtiene como un sólido marrón (3.07 g, 61 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 12.12 (s, 1H,  $\text{NH}^{1\text{G}}$ ), 6.28 (s, 2H,  $\text{C}^{2\text{G}}$ - $\text{NH}_2$ ), 6.15-5.96 (m, 2H,  $\text{H}^{1\text{G}}$ ,  $\text{H}^{2\text{G}}$ ), 5.93-5.82 (m, 1H,  $\text{H}^{4\text{G}}$ ), 4.53-4.35 (m, 1H,  $\text{H}^{3\text{G}}$ ), 4.38-4.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2^{5\text{G}}$ ), 3.37 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.40-2.15 (m, 6H, OCO- $\text{CH}_2$ -), 1.65-1.41 (m, 6H, OCOCH $_2$ - $\text{CH}_2$ -), 1.32-1.01 (m, 48H, - $\text{CH}_2$ -), 0.88-0.69 (m, 9H, - $\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 172.6, 171.3, 171.0, 157.5, 153.0, 150.1, 129.2, 116.5, 86.3, 82.2, 78.7, 76.2, 71.5, 69.4, 62.0, 33.0, 32.9, 32.8, 30.9, 28.7, 28.6, 28.6, 28.5, 28.5, 28.4, 28.3, 28.3, 28.3, 28.2, 28.1, 25.9, 23.8, 21.7, 13.1.

**HRMS (MALDI):**  $m/z$  = 876.6  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

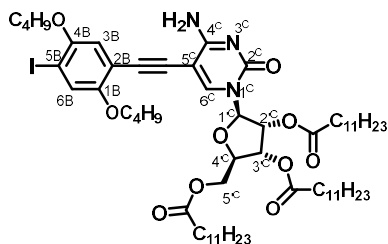
## -MONÓMEROS



**BC14.** El producto **BC14** se preparó según el procedimiento estándar para la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre la base nucleica **C8** y el bloque **B16**. **C8** (200 mg, 0.274 mmol), **B16** (685 mg, 1.11 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.23 mg, 0.006 mmol) y CuI (0.57 mg, 0.003 mmol), son disueltos en una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1, 8 mL) previamente desoxigenada con Ar a través de varios ciclos *freeze-pump-thaw*. La mezcla se agita bajo Ar a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción se filtra sobre celita y se evapora el disolvente a presión reducida. Se realizaron varias

purificaciones por columna cromatográfica del crudo obtenido para conseguir aislar el producto deseado con un rendimiento muy bajo.

**HRMS (MALDI):**  $m/z = 1849.4$  [M+Na]<sup>+</sup>.



**BC15.** El compuesto **BC15** se preparó según el procedimiento estándar para la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre la base nucleica **C8** y el bloque **B19**. **C8** (83 mg, 0.122 mmol), **B19** (578.4 mg, 1.22 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.88 mg, 0.003 mmol) y CuI (0.25 mg, 0.0014 mmol), son disueltos en una mezcla THF/NEt<sub>3</sub> (4:1, 8 mL) previamente desoxigenada con Ar a

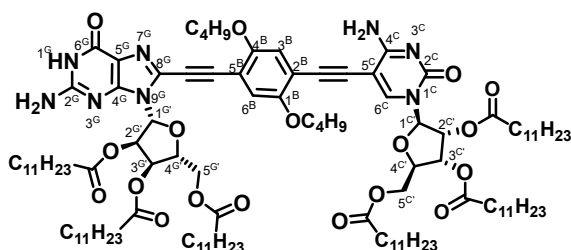
través de varios ciclos *freeze-pump-thaw*. La mezcla se agita bajo Ar a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción se filtra sobre celita y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (50:1) como eluyente, consiguiéndose aislar **BC15** como un aceite amarillo (77 mg, 82 %) y recuperando el exceso del bloque **B19**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 7.90 (s, 1H, **H<sup>6c</sup>**), 7.30 (s, 1H, **H<sup>3B</sup>**), 6.76 (s, 1H, **C<sup>4c</sup>-NH**), 6.30 (s, 1H, **H<sup>6B</sup>**), 6.19 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, **H<sup>1c</sup>**), 5.42-5.36 (m, 1H, **H<sup>2c</sup>**), 5.36-5.19 (m, 1H, **H<sup>4c</sup>**), 4.38 (s, 3H, **CH<sub>2</sub><sup>5c</sup>**, **H<sup>3c</sup>**), 3.97 (dt,  $J = 13.0, 6.5$  Hz, 4H, O-**CH<sub>2</sub>-**), 2.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, **C<sup>3c</sup>OCO-CH<sub>2</sub>-**), 2.39-2.23 (m, 4H, **C<sup>2c</sup>OCO-CH<sub>2</sub>-C<sup>5c</sup>OCO-CH<sub>2</sub>-**), 1.89-1.71 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>-**), 1.71-1.44 (m, 10H, OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**, OCOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-**CH<sub>2</sub>-**), 1.37-1.09 (m, 58H, -**CH<sub>2</sub>-**), 0.98 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H, OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-**CH<sub>3</sub>**), 0.87 (t,  $J = 6.5$  Hz, 9H, OCOC<sub>10</sub>H<sub>20</sub>-**CH<sub>3</sub>**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) = 173.1, 172.3, 172.2, 164.2, 154.1, 153.8, 151.9, 141.8, 122.9, 114.5, 111.8, 93.0, 92.2, 88.4, 88.3, 85.0, 79.7, 77.2, 73.7, 69.9, 69.4, 69.2, 62.6, 34.2, 33.9, 31.9, 31.3, 31.2, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 24.9, 24.7, 22.7, 19.3, 19.1, 14.1, 13.8.

**HRMS (MALDI):**  $m/z$  1160.6406 [M+H]<sup>+</sup>.





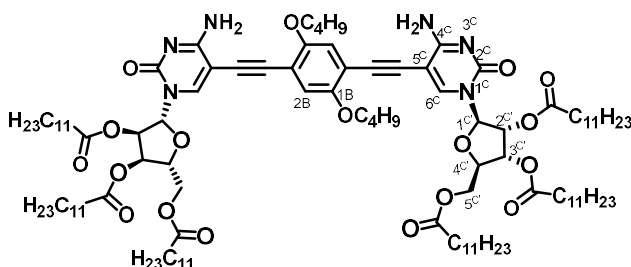
**GC15.** El producto **GC15** se sintetizó siguiendo el procedimiento estándar para el acoplamiento de Sonogashira entre **BC15** y la base nucleica **G8**. En 3mL de mezcla THF/ $\text{NEt}_3$  (4:1) previamente desoxigenada

por varios ciclos *freeze-pump-thaw* se disuelven **G9** (56.7 mg, 0.066 mmol), **BC15** (70 mg, 0.06 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.84 mg, 0.0012 mmol) y  $\text{CuI}$  (0.4 mg, 0.002 mmol). Se deja reaccionar bajo Ar a 40 °C durante 12 h y una vez completada se filtra sobre celita. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (40:1) como eluyente. **GC15** es finalmente obtenido como un sólido amarillo (50 mg, 44 %).

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{THF}-d_8$ )  $\delta$ (ppm) = 13.26 (s, 1H,  $\text{NH}^{1G}$ ), 10.09 (s, 1H,  $\text{C}^{4C}-\text{NH}$ ), 7.96 (s, 1H,  $\text{H}^{6C}$ ), 7.09 (s, 1H,  $\text{H}^{2B}$ ), 6.90 (s, 1H,  $\text{H}^{6B}$ ), 6.55 (s, 1H,  $\text{H}^{1G}$ ), 6.21 (s, 1H,  $\text{H}^{1C}$ ), 6.18 – 6.16 (m, 2H,  $\text{H}^{2C}, 4C'$ ), 6.06–6.02 (m, 1H,  $\text{H}^{2G}$ ), 5.87 – 5.82 (m, 1H,  $\text{H}^{4G}$ ), 5.67 – 5.61 (m, 1H,  $\text{H}^{3G}$ ), 5.50 – 5.43 (m, 1H,  $\text{H}^{3C}$ ), 4.91 (s, 1H,  $\text{C}^{2G}-\text{NH}$ ), 4.68 – 4.58 (m, 1H,  $\text{C}^{2G}-\text{NH}$ ), 4.57 – 3.87 (m, 8H,  $\text{CH}_2^{5C}, \text{CH}_2^{5G}, \text{C}^{4B}\text{O}-\text{CH}_2-, \text{C}^{1B}\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 2.36 – 2.02 (m, 12H,  $\text{OCO}-\text{CH}_2-$ ), 1.78 – 0.92 (m, 120H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.89 – 0.60 (m, 18H,  $\text{OCOC}_{10}\text{H}_{20}-\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 172.6, 171.3, 171.0, 157.5, 153.0, 150.1, 129.2, 116.5, 86.3, 82.2, 78.7, 76.2, 71.5, 69.4, 62.0, 33.0, 32.9, 32.8, 30.9, 28.7, 28.6, 28.6, 28.5, 28.5, 28.4, 28.3, 28.3, 28.3, 28.2, 28.1, 25.9, 23.8, 23.8, 21.7, 13.1.

**HRMS (MALDI):**  $m/z$  = 1909.20  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**CC1.** El compuesto **CC1** se preparó siguiendo el procedimiento estándar para un acoplamiento de Sonogashira entre la base nucleica **C8** y el bloque **B19**, usando 2

equivalentes del primero en lugar de 1 como única modificación del procedimiento estándar indicado antes. **C8** (500 mg, 0.614 mmol), **B19** (204 mg, 0.43 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.5 mg, 0.013 mmol) y  $\text{CuI}$  (1.3 mg, 0.002 mmol) se disuelven en una mezcla THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (4:1) previamente desoxigenada. Se calienta a 40 °C y en continua agitación durante 12 h y una vez completada la reacción se filtra sobre celita. El crudo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purifica por columna cromatográfica con  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (40:1). El producto final **CC1** se obtiene como un sólido amarillo con un 35 % de rendimiento (202 mg).

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) = 7.88 (s, 1H,  $\text{H}^{6C}$ ), 6.87 (s, 1H,  $\text{H}^d$ ), 6.40 (s, 1H,  $\text{NH}^{4C}$ ), 6.33 (s, 1H,  $\text{NH}^{4C}$ ), 6.18 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{1C}$ ), 5.47-5.37 (m, 1H,  $\text{H}^{2C}$ ), 5.33 (dd,  $J$  = 6.5, 4.0 Hz, 1H,  $\text{H}^{4C}$ ), 4.38 (s, 3H,  $\text{CH}_2^{5C}, \text{H}^{3C}$ ), 4.01 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $\text{C}^e-\text{OCH}_2$ ), 2.46 (t,  $J$  =

7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2^{5c}$ ,  $\text{OCOCH}_2$ -), 2.41-2.25 (m, 4H  $\text{OCOCH}_2$ -), 1.87-1.72 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -), 1.72-1.40 (m, 12H), 1.39-1.11 (m, 52H,  $-\text{CH}_2$ -), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{OC}_3\text{H}_6-\text{CH}_3$ ), 0.87 (t,  $J = 6.3$  Hz, 9H,  $\text{OCOC}_{10}\text{H}_{20}-\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.1, 172.3, 172.2, 164.3, 153.8, 153.4, 142.0, 114.4, 112.7, 93.2, 92.0, 88.5, 86.3, 79.7, 77.2, 73.7, 69.5, 69.1, 62.7, 34.2, 33.9, 31.9, 31.9, 31.3, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 24.9, 24.7, 22.7, 19.2, 14.1, 13.8.

**HRMS (MALDI):**  $m/z = 1869.2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

# **RESUMEN Y CONCLUSIONES**

## Introducción

La **Química Supramolecular** es la química de los enlaces intermoleculares, cubriendo las estructuras y funciones de las entidades formadas por asociación de dos o más especies químicas.<sup>1</sup> También definida como “la química más allá de las moléculas” se encarga de estudiar las **interacciones no covalentes** entre moléculas. Entre todas las interacciones no covalentes empleadas para la construcción de complejos y nanoestructuras autoensambladas tienen especial importancia los **enlaces de hidrógeno**, ya que aportan direccionalidad y variabilidad en su fuerza de asociación. Los polímeros supramoleculares se definen como “*polímeros formados por unidades monoméricas que se unen reversiblemente a través de interacciones secundarias con alta direccionalidad.*”<sup>163</sup> Estos se forman cuando el **equilibrio** entre las especies monomérica y polimérica favorece la formación de esta última. Este proceso se ve afectado por estímulos externos tales como la temperatura, la concentración o la polaridad del disolvente entre otros.

Además de las interacciones intermoleculares, las moléculas ditópicas que son suficientemente flexibles, podrán interaccionar de forma intramolecular mediante procesos de ciclación que competirán con el de polimerización siguiendo un mecanismo denominado **polimerización cadena-anillo**.<sup>164</sup> En estos casos, cada uno de los monómeros que se adicionen a la cadena polimérica se encontrará con un equilibrio entre la especie lineal abierta y su análogo cerrado. Para cuantificar la cooperatividad quelato y estimar cómo de favorable es la interacción de enlace intramolecular que lleva a la formación del sistema cíclico (*K<sub>intra</sub>*) y el intermolecular que lleva a un sistema lineal (*K<sub>inter</sub>*) se utiliza la **molaridad efectiva** <sup>165</sup>( $EM = K_{intra}/K_{inter}$ ).

## Antecedentes

Como ya se ha demostrado en el grupo de investigación, los enlaces de hidrógeno entre monómeros dan lugar a la formación de macrociclos tetraméricos. Para dar lugar a esta estructura, nos servimos de la direccionalidad del enlace de hidrógeno Watson-Crick entre **bases nucleicas complementarias**. Dichas bases se

---

<sup>163</sup> a) T. F. A. De Greef; M. M. J. Smulders; M. Wolffs; A. P. H. J. Schenning; R. P. Sijbesma; E. W. Meijer *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687; b) T. F. A. de Greef; E. W. Meijer *Nature* **2008**, *453*, 171.

<sup>164</sup> a) T. F. E. Paffen; G. Ercolani; T. F. A. de Greef; E. W. Meijer *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1501; b) T. Xiao; X. Feng; S. Ye; Y. Guan; S. L. Li; Q. Wang; Y. Ji; D. Zhu; X. Hu; C. Lin; Y. Pan; L. Wang *Macromolecules* **2012**, *45*, 9585.

<sup>165</sup> a) A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183; b) L. Mandolini *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 1; c) R. Cacciapaglia; S. Di Stefano; L. Mandolini *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 113.

encuentran en cada extremo de la molécula y están unidas por **bloques  $\pi$ -conjugados** rígidos y lineales. De esta forma, al interaccionar entre sí, los monómeros forman un ángulo exacto de  $90^\circ$  y la estructura cíclica formada presenta una forma rectangular bien definida. A las bases se las denomina **directores paralelos**, por ser las responsables de definir la estructura del macrociclo.

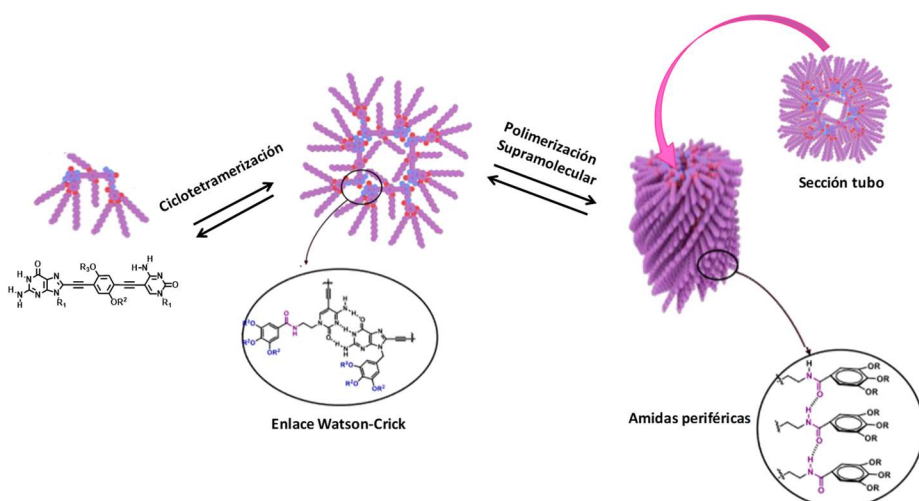


Figura 1.- Equilibrios supramoleculares que dan lugar a la formación de nanotubos.

Una vez formados los macrociclos, se puede producir la polimerización supramolecular de éstos, según los grupos alquilantes que posea el monómero. Para guiar y reforzar este proceso, se introducen grupos amidas en la periferia del monómero. Estos grupos funcionales pueden interaccionar con otras amidas presentes en otros macrociclos dando lugar a un enlace intermolecular. De esta forma, las amidas periféricas actúan como **directores paralelos**, dirigiendo la polimerización supramolecular de los tetrámeros en dirección paralela al eje de crecimiento del nanotubo.

En el grupo de investigación se han estudiado en profundidad estos procesos de agregación a través de distintas técnicas espectroscópicas (principalmente RMN, CD, UV-Vis, emisión), así como por técnicas de microscopía (TEM, AFM, SEM). Sirviéndose de los cambios en el medio, se ha concluido que a baja temperatura y en disolventes apolares, la estabilidad de los enlaces de hidrógeno ortogonales se ve favorecida.

## Objetivos

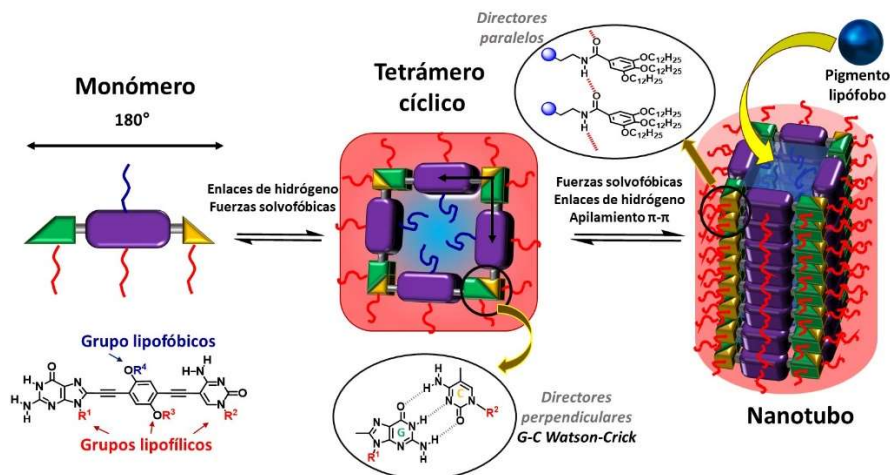
El **objetivo común** de la presente tesis es la de **utilizar el interior del ciclo supramolecular, bien en forma de cavidad en sistemas tetraméricos discretos, o de poro en sistemas tubulares poliméricos, para reconocer y hospedar selectivamente distintas moléculas y/o nanosistemas en función de su tamaño, forma y naturaleza química.**

Para ello, una de las claves, ha sido la de tratar de **obtener una funcionalización interior del ciclo distinta a la exterior.**

Para esta tesis se han elegido derivados de guanina y citosina como bases nucleicas comunes para todos los monómeros a estudiar, debido a su elevada constante de asociación y cooperatividad quelato.

## Capítulo 1: Nanotubos Autoensamblados Liposolubles con Poro Hidrofílico

El objetivo principal de este capítulo ha sido el **estudio de procesos de reconocimiento molecular (host-guest) de moléculas polares en el interior de nanotubos supramoleculares en un medio apolar.** La estructura común diseñada para los monómeros se muestra en la *Figura 2*.



*Figura 2.-Proceso de autoensamblaje supramolecular de los monómeros liposolubles en un entorno hidrófobo y solubilización de pigmentos lipófilos en el poro del nanotubo supramolecular.*

El elemento diferenciador en esta Tesis en comparación con trabajos anteriores del grupo ha sido la **sustitución asimétrica** del bloque central por cadenas de **distinta naturaleza solvofílica** (grupos  $R^3$  y  $R^4$ ). De esta forma, se esperaba obtener nanotubos, formados por apilamiento de tetrámeros, solubles en entornos apolares y cuyo poro fuese hidrofílico.

En un paso posterior, se estudiaría la capacidad de dichos nanotubos para solubilizar y extraer moléculas hidrófilas en un entorno apolar.

## Capítulo 2: Nanotubos Autoensamblados Hidrosolubles con Poro Lipofílico

El objetivo principal de este capítulo ha sido **producir y estudiar nanotubos autoensamblados solubles en medio acuoso con un poro lipofílico, capaces de albergar en su interior moléculas apolares**. Para ello se ha abierto una nueva vía de investigación en la que estudiar el autoensamblaje de los monómeros dinucleosídicos en agua. Así los grupos  $R^1$  y  $R^2$  solubilizantes, han sido siempre **grupos hidrofílicos**, si bien en la zona de conexión a las bases en N-9 o N-1 mantendrían una zona lipofílica, con objeto de “aislar” las interacciones de Watson-Crick del medio acuoso exterior. Mientras que la parte hidrófila se encontraría más alejada del cuerpo del monómero y sería la que aportase solubilidad al conjunto en entornos acuosos.

El estudio de los procesos de agregación en entornos acuosos se llevó a cabo siguiendo estrategias análogas a las utilizadas en el *Capítulo 1*, y con las mismas técnicas.

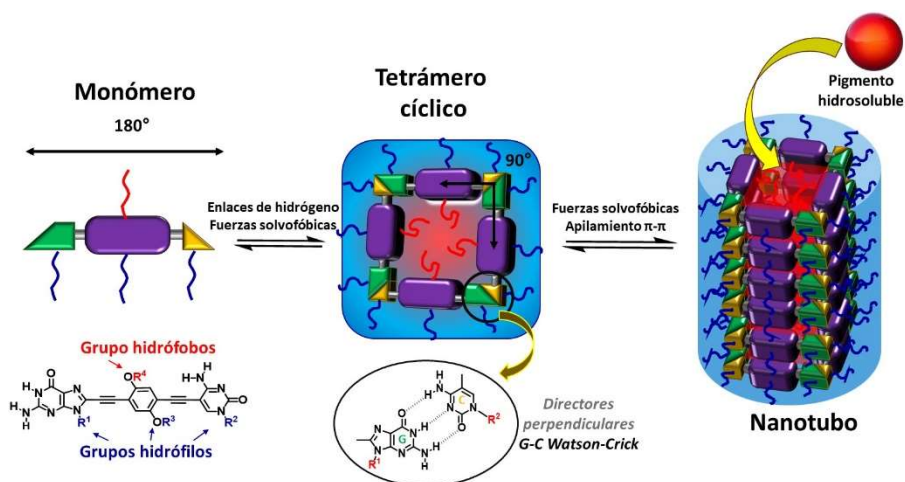
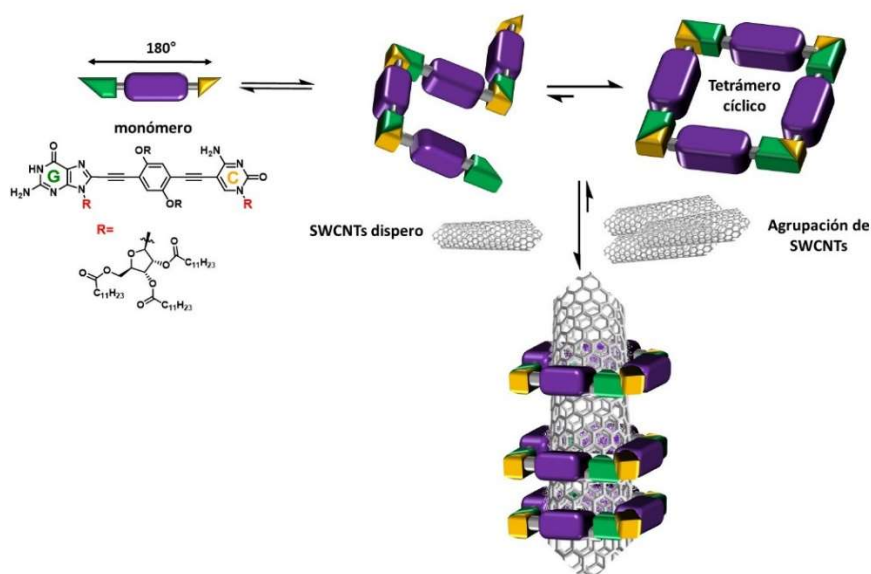


Figura 3.- Proceso de autoensamblaje supramolecular de los monómeros hidrosolubles en una solución acuosa y solubilización de pigmentos lipófilos en el poro del nanotubo supramolecular.

## Capítulo 3: Encapsulación Reversible de Nanotubos de Carbono mediante Interacciones Sinérgicas con Nanoanillos Autoensamblados

El objetivo principal ha sido conseguir **dispersar nanotubos de carbono individuales en disolventes orgánicos, a través de la interacción del interior de**

**los tetrámeros cíclicos con la pared del nanotubo de carbono**, tal y como se muestra en la *Figura 4*.



*Figura 4.- Equilibrios entre el monómero, el agregado supramolecular tetramérico abierto, el tetramérico cíclico y entre éste libre o asociado a SWCNTs.*

Puesto que no se deseaba el autoensamblaje de los ciclos tetraméricos en agregados mayores (nanotubos) ambas bases poseerían grupos ribosa voluminosos que impida su apilamiento. Por otro lado, el bloque central estaría simétricamente sustituido por grupos de anclaje (grupos R) que favorezcan la interacción de nuestros agregados con la superficie de los CNTs.

## Conclusiones

### Capítulo 1: Nanotubos Autoensamblados Liposolubles con Poro Hidrofílico

Este *Capítulo* surge a partir de resultados previos del grupo de investigación en la síntesis no covalente de nanotubos autoensamblados a partir del acoplamiento de dos procesos de auto-organización cooperativos y jerárquicos, que actúan en direcciones ortogonales, como se ha explicado previamente.

La síntesis de los monómeros G-C utilizados en este capítulo comienza con la preparación de una serie de compuestos que forman los elementos principales de su estructura: cadenas solubilizantes, bloques centrales anfífilicos dihalogenados, y bases nucleicas etiniladas en posición C-5 (C) y C-8 (G). La síntesis de las purinas y pirimidinas convenientemente sustituidas se realizó siguiendo rutas sintéticas previamente utilizadas en el grupo de investigación. De esta forma, se preparó un derivado de G (**G1**) y dos derivados de C (**C2** y **C3**), cuya diferencia radica en la



incorporación (o no) de un grupo amida periférico en la posición *N*-1 en **C3**. La mayor novedad sintética que presenta este *Capítulo* se encuentra en la estructura de los bloques centrales anfífilos. Se diseñaron dos tipos de bloques: los que carecen de grupos amida, con cadenas polares neutras (etilenglicol; **B8**) o ionizables (ácido carboxílico; **B7**), y los que poseen grupos amida (directores paralelos), con cadenas polares de etilenglicol (como **B14**). Sin embargo, los numerosos problemas encontrados en la ruta sintética de estos últimos derivados, particularmente por los bajos rendimientos y/o incorrecta regioselectividad de las reacciones de halogenación, o por los malos resultados de las reacciones de acoplamiento posteriores, nos hizo descartar la utilización de estos bloques centrales con grupos amida. Finalmente, la combinación, a través de 2 reacciones de acoplamiento de Sonogashira consecutivas, de las distintas 5-etinil-citosinas y 8-etinilguaninas con algunos de los bloques centrales anfífilos *p*-dihalogenados, ha proporcionado una batería de monómeros G-C diferentes, normalmente como mezcla aproximadamente equimolar de regioisómeros.

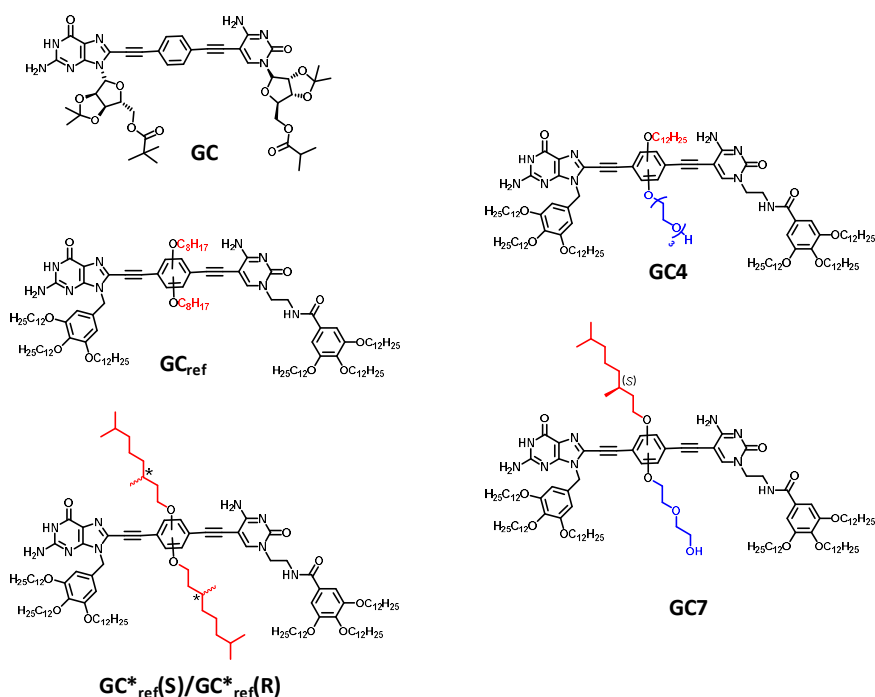
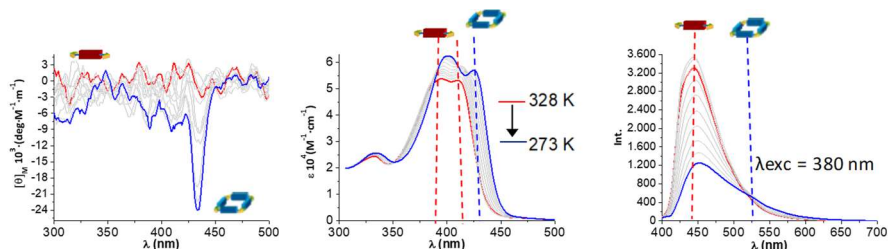


Figura 5.- Estructuras de los monómeros estudiados previamente en el grupo de investigación y utilizados como referencia en este Capítulo (izq) y de los monómeros estudiados en este Capítulo, poseedores de una cadena hidrofílica en el bloque central (dcha).

De estos monómeros finales, dos de ellos (**GC<sub>4</sub>** y **GC<sub>7</sub>**) se sometieron a un estudio supramolecular siguiendo una metodología previamente establecida en el grupo

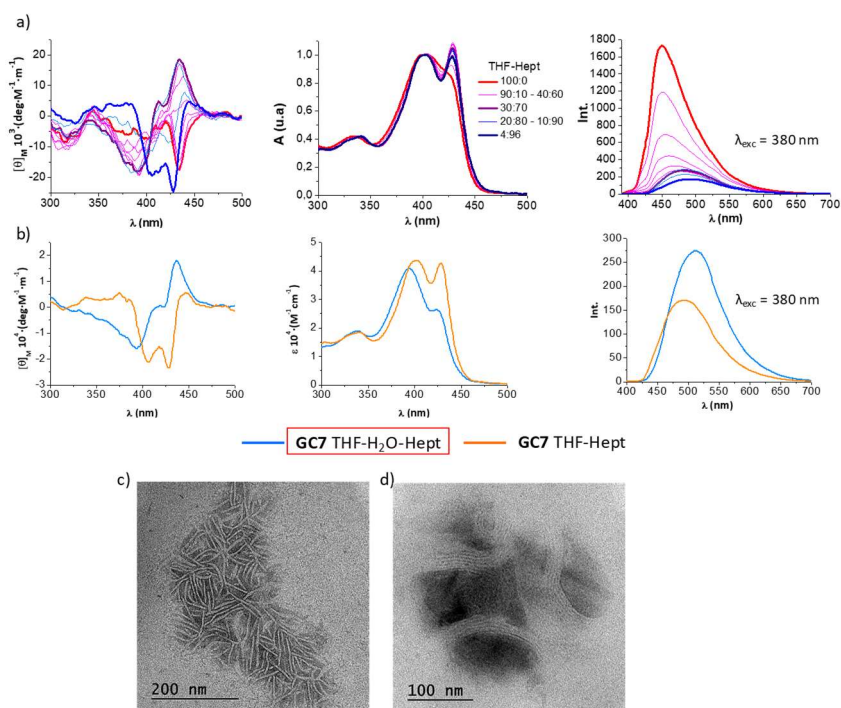
con monómeros similares (no anfílicos), que se utilizaron en todo momento como referencia (*Figura 5*). Se pudo constatar que el proceso de ciclotetramerización es prácticamente idéntico, tanto cualitativa- como cuantitativamente, al estudiado previamente en el grupo con los monómeros de referencia. Así, por  $^1\text{H}$  RMN en THF- $D_8$  se observa un equilibrio lento entre tetrámero cíclico y monómero, que se desplaza en un sentido u otro en función de la temperatura y la concentración. Utilizando condiciones similares, la formación del tetrámero se caracteriza adicionalmente por una banda de absorción desplazada hacia el rojo con máximo a 423 nm, y una banda de emisión de menor intensidad y desplazada también hacia el rojo con máximo a 525 nm. En profundo contraste, la característica señal de CD observada en los tetrámeros cíclicos de los compuestos de referencia no se observa para el derivado quiral **GC7**, que solo difiere en la sustitución de un grupo lipófilo quiral por una cadena de etilenglicol aquiral. (*Figura 6*) Esta observación se achacó a tres causas principales: 1) la presencia de un único centro quiral en **GC7**, 2) la existencia de 2 regioisómeros, y 3) las múltiples posibilidades de orientación de las cadenas hidrófilas hacia dentro o hacia fuera del ciclo.



*Figura 6.- (De izq a dcha) Espectros de CD, UV-Vis y Emisión para una disolución  $1.25 \cdot 10^{-5}$  M de **GC7** en THF donde se observa el paso de monómero a tetrámero.*

En una segunda etapa se estudió el proceso de polimerización supramolecular de los macrociclos auto-asociados, donde se encontraron tanto diferencias como similitudes con respecto a los monómeros de referencia. Este proceso se estudió mediante técnicas de espectroscopia de CD, absorción y emisión en muestras en las que se incrementa el contenido en volumen de heptano (%Hept) en THF. (*Figura 7a*). Como primera diferencia, el proceso de polimerización de **GC7** presenta efectos cinéticos importantes y comienza a proporciones de heptano bastante menores que los compuestos de referencia (%Hept = 20 frente a 80, respectivamente), lo que podría atribuirse a efectos solvofóbicos producidos por la baja afinidad de las cadenas de etilenglicol por el medio relativamente rico en heptano. En segundo lugar, a proporciones de heptano superiores al 70% se observa una nueva transición que finaliza en un espectro de CD muy diferente al

atribuido al nanotubo. Sorprendentemente, la adición de pequeñas cantidades de agua (< 1%) a estas disoluciones de alto contenido apolar permite recuperar el espectro de CD característico del nanotubo auto-ensamblado, que coincide tanto para **GC7** como para el compuesto de referencia (*Figura 7b*). Estas diferencias demuestran la elevada sensibilidad de los monómeros anfífilos estudiados en este capítulo a la polaridad y composición del medio. Por último, se llevaron a cabo experimentos de microscopia de TEM, que concluyeron que los monómeros anfífilos se auto-ensamblan en nanotubos en disoluciones muy apolares, con un diámetro medio en el rango que esperábamos (centrado en 4 nm), que a su vez presentan una elevada tendencia a formar racimos, como se había observado previamente en el grupo (*Figura 7c,d*).



*Figura 7.- (De izq a dcha) Espectros de CD, UV-Vis y Emisión a  $\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$  para una disolución de **GC7** a)  $3.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  en distintas proporciones THF/Hept y b) **GC7** a  $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  en THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00) (línea azul) y **GC7** a  $3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  en THF-H<sub>2</sub>O-Hept (4.00:0.00:96.00) (línea naranja); Imágenes de TEM para soluciones depositadas tras 24 h en disolución sobre HOPG de soluciones de **GC7** ( $1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ) en (c) THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00), (d) THF-Hept (4.00:96.00);*

Una vez estudiado el proceso de autoensamblaje y confirmada la formación de nanotubos, se procedió a estudiar la capacidad de **GC7** para extraer moléculas de colorante polares, muy insolubles en entornos apolares, de nuevo tomando como

referencia los monómeros no anfifílicos. Tras optimizar la metodología experimental, se evaluó el proceso de extracción tomando 3 colorantes diferentes (rutenio(II)-tris(bipiridina), fluoresceína sódica y rodamina B) y 3 medios diferentes (%Hept = 0, 60, y 96%). Las muestras de **GC7**, el colorante, y la mezcla de ambos se analizaron mediante espectroscopia de CD, absorción, emisión (excitando el monómero o el colorante) y de excitación. Si bien los datos son más claros y convincentes cuanto más separadas estén la absorción y la emisión del colorante con respecto al monómero, en todos los casos se obtuvieron signos de encapsulación del huésped en el nanotubo en medios con alto contenido en heptano. Estos indicios se resumen en que: 1) los espectros de CD de **GC7** apenas varían en presencia de colorante, 2) se aprecia una solubilización significativa del colorante en presencia de los nanotubos, constatable por la aparición de sus señas de absorción y emisión, y 3) la emisión al excitar selectivamente el monómero se ve notablemente desactivada en presencia del colorante, a favor de la emisión del propio colorante. Esta última observación sugiere la existencia de un fenómeno de transferencia de energía, que se pudo confirmar en algunos casos por el espectro de excitación. Es importante destacar que todos estos indicios de encapsulación en el interior del tubo no se observaron al realizar los mismos estudios con los monómeros de referencia, que presentan un poro apolar, lo que parece confirmar que se el recubrimiento polar del poro se ha realizado con éxito. Por último, con el fin de determinar la capacidad de extracción de colorante por los nanotubos de **GC7** y confirmar que se trata de un proceso estequiométrico, se llevaron a cabo valoraciones monitorizadas por absorción y emisión, excitando tanto al monómero como al colorante (*Figura 8*). Las tres medidas confirmaron la reproducibilidad del proceso de extracción y una disminución brusca de la capacidad de solubilización al alcanzar los 2 equivalentes de monómero por molécula de colorante, lo que es compatible con la inclusión de éste en el interior del tubo.

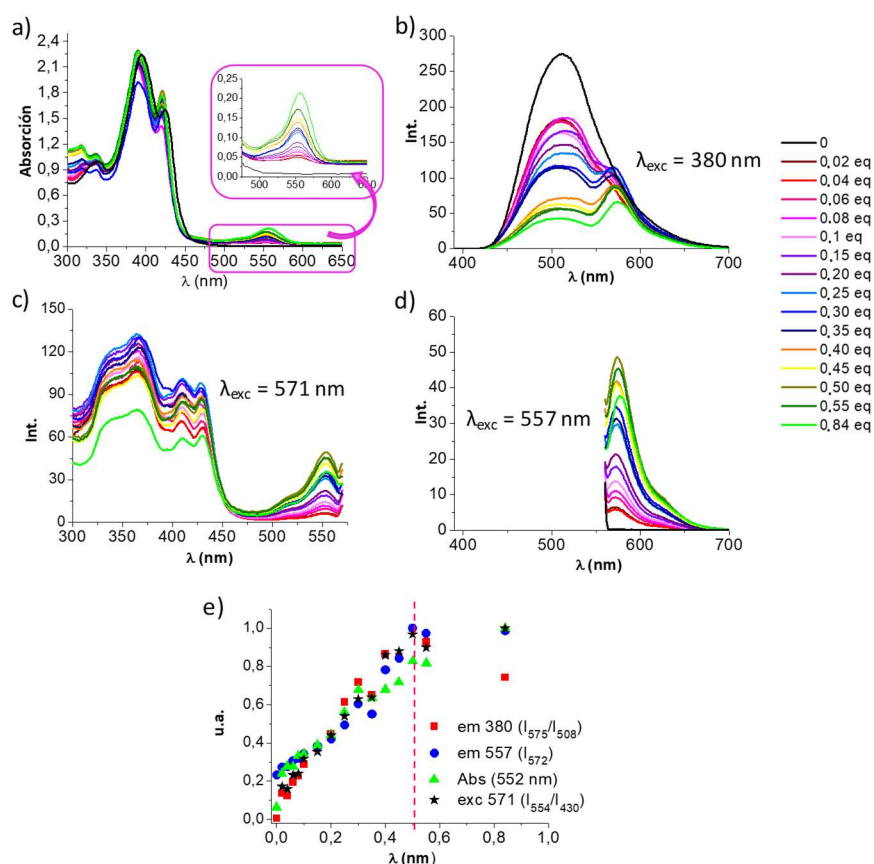


Figura 8.- Resultados de los estudios de a) absorción, emisión a b)  $\lambda_{exc} = 380$  nm y d)  $\lambda_{exc} = 557$  nm y c) excitación a  $\lambda_{exc} = 571$  nm, de soluciones de **GC7**  $5.0 \cdot 10^{-5}$  M en THF-H<sub>2</sub>O-Hept (3.93:0.07:96.00) con distintas proporciones de **RodB** (0-0.84 eq); e) Representación de las tendencias de la señal de emisión, absorbancia y excitación vs equivalentes de **RodB**.

El grupo de investigación proseguirá con el estudio del proceso de extracción de moléculas polares en el interior de este tipo de nanotubos. Se pretende, por un lado, utilizar grupos catiónicos o aniónicos en el monómero, de forma que se consiga selectividad iónica en el proceso de extracción. Por otro lado, se están realizando esfuerzos para tratar de visualizar estas moléculas huésped en el interior de los tubos, bien mediante técnicas de TEM con huéspedes con átomos pesados, o bien mediante técnicas de microscopia de fluorescencia confocal con colorantes específicos.

## Capítulo 2: Nanotubos Autoensamblados Hidrosolubles con Poro Lipofílico

El objetivo de este *Capítulo* se centra, por un lado, en el desarrollo de vías sintéticas de monómeros hidrosolubles con bases nucleicas complementarias G y C y, por otro, en el estudio de su autoensamblaje dirigido hacia nanotubos supramoleculares con un recubrimiento de poro lipofílico.

Se han evaluado distintos grupos capaces de aportar solubilidad en agua que se han incorporado tanto a la base pirimidínica como a la púrica. De esta forma, se han preparado 4 derivados de C y 3 derivados de G que portan distinto número de cadenas de oligo(etilenglicol) unidas a la base por un espaciador lipofílico de naturaleza alquílica o bencílica.

Para la preparación de los derivados de G, más complicados de obtener, se ha evaluado además una nueva ruta sintética a partir de guanosina o 2'-desoxiguanosina que utiliza a la ribosa/desoxiribosa como grupo protector de la posición N-9 y que permitiría la incorporación de los diversos grupos solubilizantes en etapas avanzadas de la ruta, a partir de un derivado común que ya se ha funcionalizado convenientemente en el C-8. Si bien esta síntesis es factible para la desoxiguanosina, por su mayor facilidad de despurinación en comparación con la guanosina, la propia reacción de despurinación en medio ácido se ha de realizar con cuidado para no perder el grupo protector del carbonilo en C-6, que resulta clave para controlar la regioselectividad y permitir el aislamiento de los productos alquilados en la reacción subsiguiente.

La combinación, a través de 2 reacciones de acoplamiento de Sonogashira consecutivas, de las distintas 5-etinil-citosinas y 8-etinilguaninas con dos bloques centrales anfifílicos *p*-diyodados, portadores de un grupo lipofílico quiral en un lado y una cadena de etilenglicol o de ácido carboxílico en el otro, ha permitido generar 6 monómeros G-C diferentes (**GC8-GC13**) (*Figura 9*).

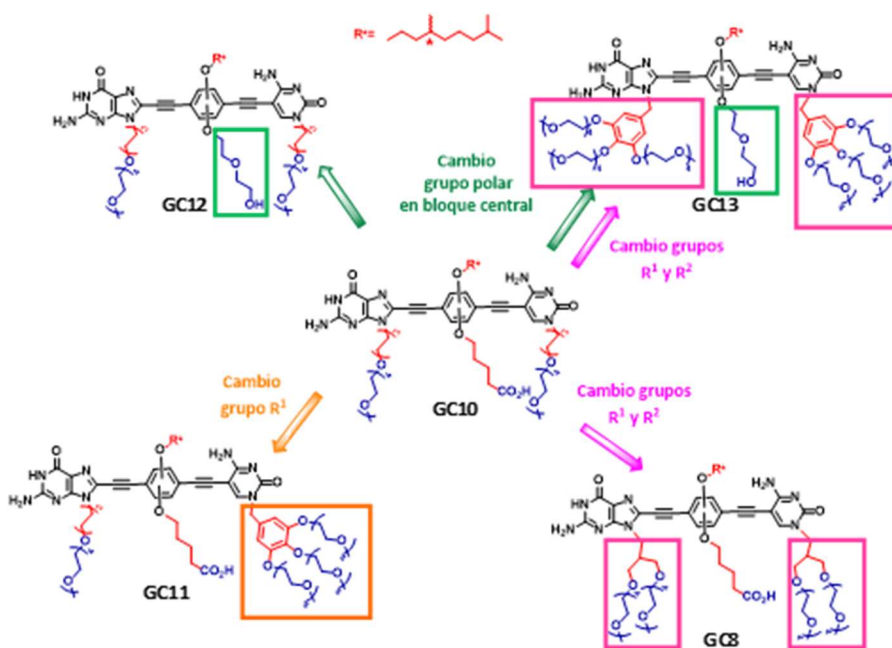


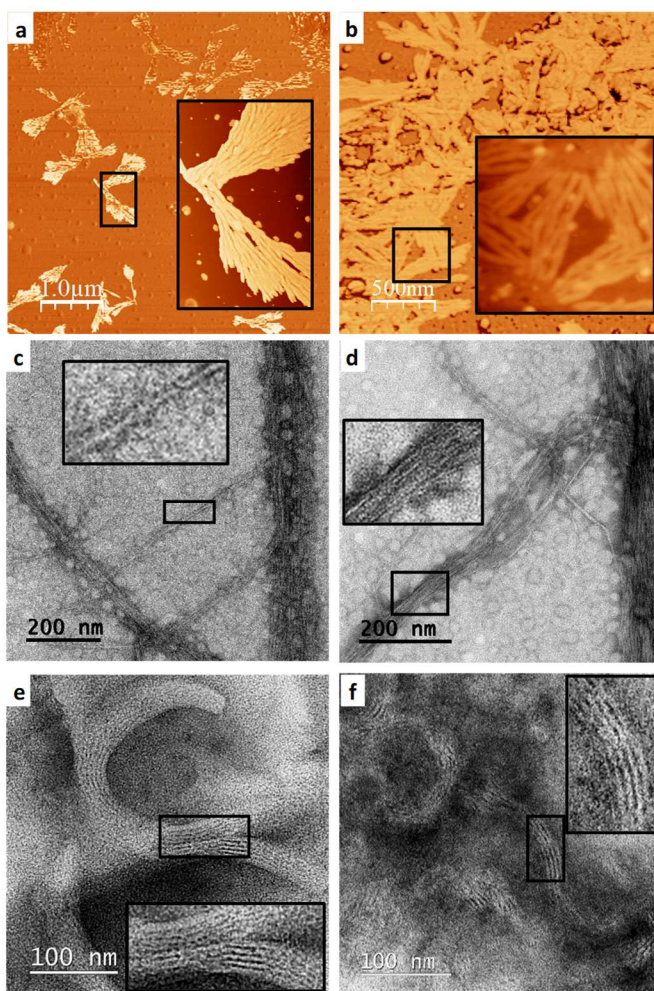
Figura 9.- Estructura de los compuestos estudiados en este capítulo.

Debido a su fuerte carácter anfílico, la purificación y caracterización de algunos de estos compuestos resultó bastante complicada. Además, se pudo observar una elevada regioselectividad en la primera reacción de acoplamiento entre la C y el bloque central con un ácido carboxílico, presumiblemente por interacción entre éste y el grupo amino exocíclico en el C-4 de la pirimidina en el transcurso de la reacción catalizada por paladio.

Cinco de estos seis monómeros, excluyendo a **GC9** por su complicada caracterización, se sometieron a un estudio supramolecular preliminar. Todos estos compuestos presentan suficiente solubilidad en agua como para ser estudiados por espectroscopia óptica a concentraciones inferiores a  $10^{-3}$  M. Con la excepción de **GC8**, todos los monómeros presentan agregación en agua a temperatura ambiente, que se manifiesta por una señal de dicroísmo circular, un desplazamiento de la absorción hacia el rojo, y un desplazamiento hacia el rojo y desactivación significativa de la emisión. Todas estas características espectroscópicas se pierden al aumentar la proporción de THF ( $> 10\%$ ) en la muestra, debido a la desnaturalización de los agregados, y se recuperan las señales características de la forma monomérica.



Un estudio por microscopia de AFM y TEM demuestra además en todos los casos la morfología tubular de los agregados formados en agua, con diámetros de entre 3 y 4 nm, lo que es compatible con la sección tetramérica cíclica esperada.



*Figura 10.- Imágenes de los nanotubos autoensamblados de una solución  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M de **GC10** en  $H_2O$  de (a,b) AFM depositada sobre HOPG; (c-f) TEM depositada sobre gradillas de cobre C-Formvar teñidas con ácido fosfotúngstico (c,d) o sin teñir (e,f).*

Debido a la mayor simplicidad sintética y, fundamentalmente, a la elevada reproducibilidad y mayor facilidad de estudio que presenta **GC10** en comparación al resto de los monómeros, se decidió abordar un estudio supramolecular más detallado de este compuesto. En primer lugar, se analizó el mecanismo de polimerización supramolecular usando dos metodologías y modelos de análisis diferentes, bien en función de la temperatura en agua, o bien en función de la composición del disolvente en mezclas de THF- $H_2O$ . (Figura 11) En ambos casos,



se ha demostrado que **GC10** sigue un mecanismo de nucleación-elongación con cooperatividades en torno a  $\sigma = 10^{-3} - 10^{-4}$ . Además, se pudo comprobar, mediante el análisis por  $^1\text{H}$  RMN de estadios intermedios en el proceso de agregación, la asociación por enlace de hidrógeno G:C, lo que demuestra la participación de este tipo de interacción en cooperación con fenómenos hidrofóbicos en el proceso de autoensamblaje. Este resultado, junto con la clara morfología tubular observada por TEM y los diámetros medios medidos por TEM y AFM, refuerza la hipótesis de que los agregados formados por **GC10** en agua mantienen la sección tetramérica cíclica previamente observada en disolventes orgánicos con derivados similares.

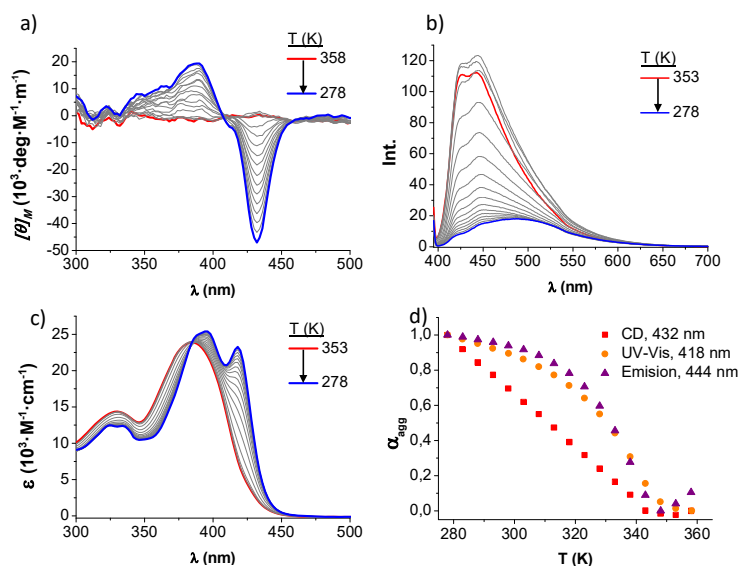


Figura 11.- Espectros en función de la temperatura de a) CD, b) UV-Vis y c) emisión para soluciones  $1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  de **GC10** en agua neutra; d) Representación de la fracción molar de agregado vs la temperatura en kelvin para los datos de CD, UV-Vis y emisión.

Finalmente, con el fin de demostrar el recubrimiento lipofílico del poro formado por los nanotubos de **GC10**, se realizaron experimentos de encapsulación de un colorante (Rojo Nilo) que no presenta apenas solubilidad en agua por sí sólo. Ahora bien, en presencia de **GC10**, el Rojo Nilo recupera su absorción a 500-650 nm y su emisión centrada en torno a 640 nm, característica de disoluciones de este colorante en medios apolares. Más interesante aún fue observar la pérdida parcial de la señal de CD de **GC10** y la desactivación de su emisión de fluorescencia, que es transferida en cambio al Rojo Nilo. Estas observaciones son compatibles con la inclusión del colorante en los agregados tubulares de **GC10**, produciendo una alteración del orden quiral y un fenómeno de transferencia de energía del monómero al colorante encapsulado. Por último, con el fin de determinar la capacidad de extracción

de colorante por los nanotubos de **GC10** y confirmar que se trata de un proceso estequiométrico, se llevaron a cabo valoraciones monitorizadas por absorción y emisión, excitando tanto al monómero como al colorante. Las tres medidas confirmaron la reproducibilidad del proceso de extracción y una disminución brusca de la capacidad de solubilización al alcanzar los 5 equivalentes de monómero por molécula de colorante, lo que es compatible con la inclusión de este entre secciones de tetrámeros cíclicos.

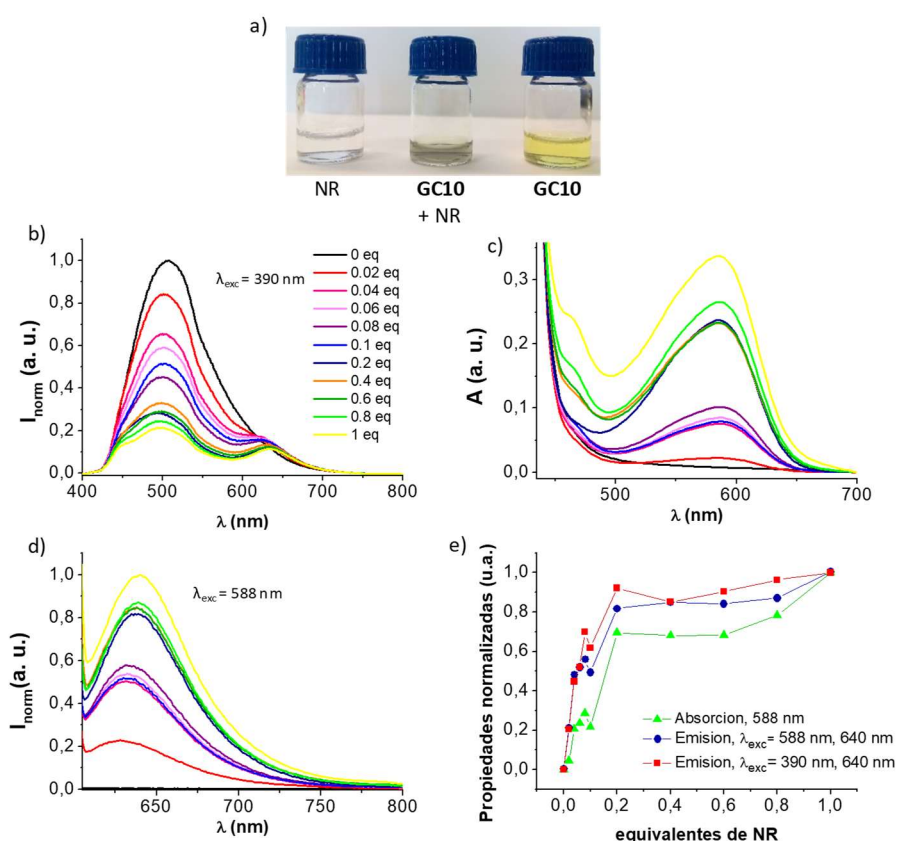


Figura 12.- Espectros obtenidos tras medir una solución  $1.0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  de **GC10** en agua neutra mili-Q por a) emisión a  $\lambda_{exc} = 390 \text{ nm}$ , b) UV-Vis, c) emisión a  $\lambda_{exc} = 588 \text{ nm}$ . d) Representación de los valores de los máx de los espectros de a-c vs el número de equivalentes de **NR**.

Experimentos futuros en el grupo de investigación se encaminan hacia el estudio de encapsulación de otras moléculas lipófilas en el interior del nanotubo. En particular, se están realizando esfuerzos para tratar de visualizar estas moléculas huésped en el interior de los tubos, bien mediante técnicas de TEM con huéspedes con átomos pesados, o bien mediante técnicas de microscopia de fluorescencia confocal con colorantes específicos. También existen proyectos en marcha dirigidos a obtener nanotubos con un poro de mayor diámetro, alargando la

longitud del bloque central, e incluso a introducir funciones catalíticas o de reconocimiento molecular más específico en el interior del poro lipofílico.

### Capítulo 3: Encapsulación Reversible de Nanotubos de Carbono mediante Interacciones Sinérgicas con Nanoanillos Autoensamblados

Se ha explorado una nueva estrategia (aproximación) para solubilizar SWCNTs en disolventes apolares que depende de la formación del macrociclo entorno a las paredes de nanotubos, lo que lleva a una “**desagregación**” **eficiente** de estos.

El uso de interacciones no covalentes cooperativas en el proceso, proveen a esta asociación entre SWCNTs y el tetrámero cíclico **cGC15** de la reversibilidad necesaria para una **recuperación sencilla y efectiva** del material original.

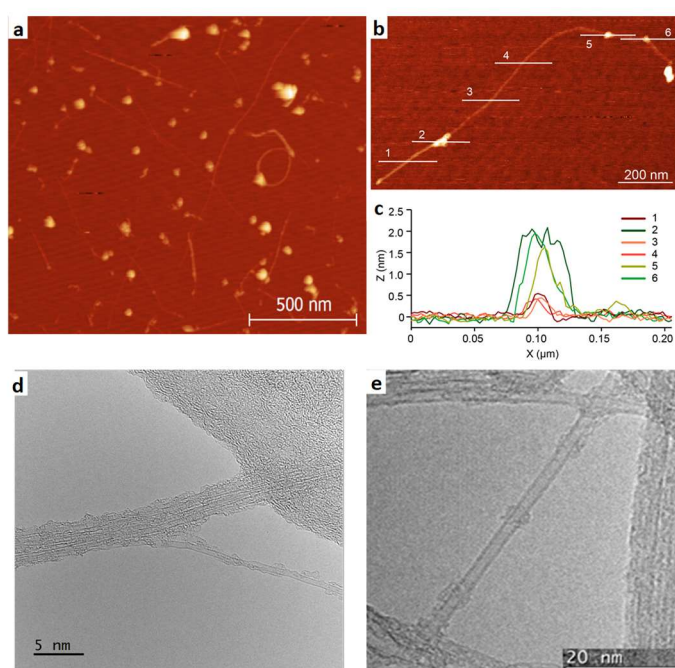


Figura 13.- a,b) Imágenes de AFM de una muestra de (6,5)SWCNTs-**GC15** en TCE; c) perfil de alturas marcadas en la imagen b); d,e) Imágenes de TEM de una muestra (6,5)SWCNTs-**GC15**.

La combinación de las metodologías basadas en DFT teórico, técnicas espectroscópicas, así como microscopías de AFM y TEM, proporcionan una evidencia sólida de que el modo de **asociación preferente** es aquel en el que los tetrámeros cíclicos enlazados por enlaces de hidrógeno se encuentran **abrazando el nanotubo** tal y como se deduce de los experimentos realizados.

Además, la comparación entre los experimentos de dilución realizados con **GC15** en ausencia o presencia de (6,5) SWCNTs, dio un entendimiento más en

profundidad de los **beneficios** mutuos obtenidos con la combinación de estas dos especies:

-Por un lado, la estabilidad de los anillos tetraméricos se aumentó en presencia de los CNTs, presumiblemente debido a la interacción de más de un monómero **GC15** con las paredes del tubo.

-Por otro lado, el nanotubo puede albergar el agente dispersante cíclico a lo largo de un gran rango de concentraciones, lo cual lleva a la generación de soluciones de (6,5) SWCNTs claras y de gran duración

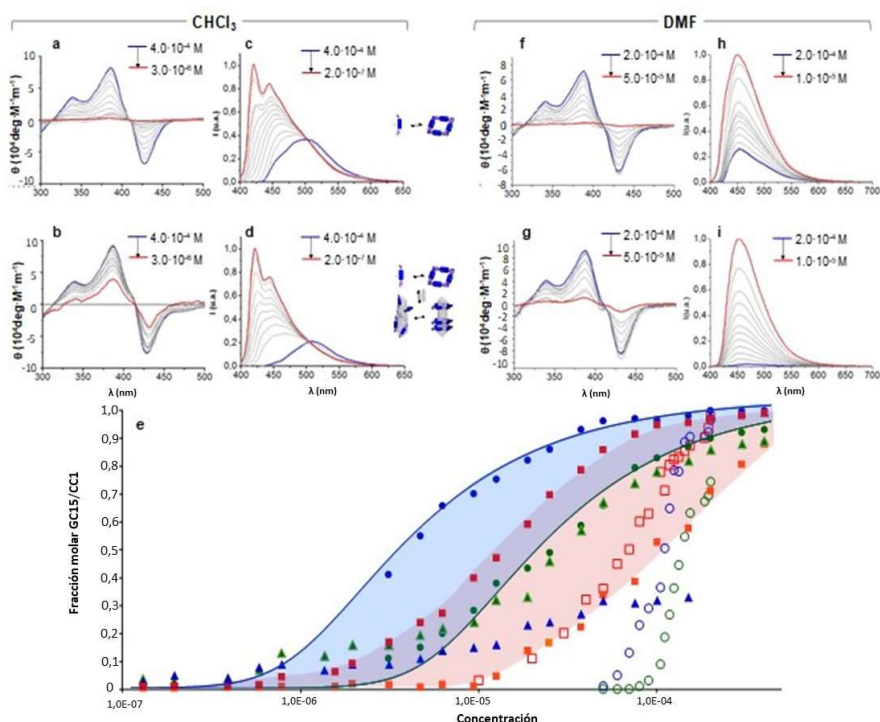


Figura 14.- Espectros de CD (a,b) y emisión normalizadas (c,d) de **GC15** en ausencia (a,c) o presencia (b,d) de (6,5)SWCNTs tomados a distintas concentraciones desde  $4.0 \cdot 10^{-4}$  M (espectros azules) a  $3.1 \cdot 10^{-6}$  M (CD) o  $1.3 \cdot 10^{-7}$  M (emisión) (espectros rojos). (e) Representación de: 1) la fracción molar de moléculas **GC15** ensambladas como tetrámeros cíclicos, como se determina por espectroscopía de CD (círculos) o emisión (triángulos) en ausencia (verde) o presencia (azul) de (6,5)SWCNTs, o 2) la fracción molar de moléculas de **GC15** (cuadrados rojos) o **CC1** (cuadrados naranjas) unidas a (6,5)SWCNTs, por estimación del grado de extinción de la emisión. Estos experimentos de dilución se hicieron en  $\text{CHCl}_3$  (formas rellenas) y DMF (formas abiertas). Las tendencias de CD en  $\text{CHCl}_3$  se ajustaron según modelos de ciclotetramerización (líneas azul y verde).

En el futuro tratará de estudiarse si estos ciclos tetraméricos autoensamblados pueden extraer selectivamente CNTs en función de su diámetro y/o quiralidad.